Beiträge zur Chemie der Quecksilbersalbe des Deutschen Arzneibuches

---

Inaugural Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde der Hohen Philosophischen Fakultät Sektion II der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt am 6. VIII. 1927

von

Emma Krembs
aus München

Druck Stef. Zahnbrecher, München.

Beiträge zur Chemie der Quecksilbersalbe des Deutschen Arzneibuches

---

Inaugural Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde der
Hohen Philosophischen Fakultät Sektion II der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt am 6. VIII. 1927

von

Emma Krembs
aus München

Druck Stef. Zahnbrecher, München.

BIBLIOTHEEK
RIJKS
UNIV.
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit!

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut und Laboratorium für angewandte Chemie an der Universität München in der Zeit vom Sommersemester 1925 bis einschließlich des Sommersemesters 1927 ausgeführt.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von Herrn Konservator Dr. Julius Sedlmeyer, der die Arbeit auch leitete und mir bei ihrer Ausführung stets in liebenswürdigster Weise mit seinem Rat zur Seite stand. Für seine gütige Unterstützung und seine vielfachen Bemühungen möchte ich ihm auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Es ist mir ferner eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimen Regierungsrat Professor Dr. phil. et med. Theodor Paul, für das Interesse und Wohlwollen, welches er jederzeit meinen Studien, insbesondere dieser Arbeit, entgegenbrachte, bestens zu danken.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 9

1. Geschichtliches über die Quecksilbersalbe und deren medizinische Anwendung 9

2. Anschauungen über die Wirkungsweise der Quecksilbersalbe 15

II. Die Methoden zur Ermittlung des Quecksilbergehaltes der Quecksilbersalbe 17

III. Die Veränderungen der Quecksilbersalbe beim Aufbewahren 19

IV. Herstellung und Eigenschaften von Quecksilberseifen 28

1. Darstellung von Merkuripalmitat, -stearat und -oleat auf nassem Wege 31

2. Darstellung von Merkuripalmitat, -stearat und -oleat auf trokkenem Wege 43

3. Die Löslichkeit des Merkuripalmitates und Merkuristearates 46

4. Darstellung von Merkurioleat auf trockenem Wege . . 48

5. Gehaltsbestimmung des Merkuripalmitates und Merkuristearates auf jodometrischem Wege 50

V. Versuche über das Verhalten von Quecksilber gegenüber einheitlichen Fettsäuren sowie einheitlichen Glyceriden 51

1. Herstellung des Ausgangsmaterials 51

2. Ermittlung der Säurezahlen 53

3. Ermittlung der Jodzahlen 57

4. Einwirkung verschiedener Lösungsmittel, insbesondere von Aether 58

VI. Sedimentationsversuche an der geschmolzenen Quecksilbersalbe 60

VII. Der Einfluss des Ranzigwerdens der Salbe auf den therapeutischen Wirkungswert 60

VIII. Zusammenfassung 63

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548312_0056

I. Einleitung.

1. Geschichtliches über die Quecksilbersalbe und deren medizinische Anwendung.

„Der Arzt, welcher die Heilkräfte der Wurzeln und Kräuter kennt, ist ein Mensch, der, welcher die des Wassers und Feuers kennt, ein Dämon, wer die Kraft des Gebetes kennt, ein Prophet, des Quecksilbers, ein Gott."

Diese Worte sind einem altindischen Werke[1] entnommen, das ausschließlich metallische Heilmittel behandelt, und wir erkennen daraus, in welch hohem Ansehen das Quecksilber schon bei diesem alten Kulturvolk stand. Gestützt auf nicht unbedeutende chemische Kenntnisse reinigten die Inder das Metall durch Amalgamierung und Sublimation, wodurch „schwarzes, weißes, rotes und gelbes" Quecksilber entstand, von denen jedes eine „große Arznei" darstellte. In diesen Formen scheint das Quecksilber innerlich verabreicht worden zu sein.

Als Heilmittel zum äußerlichen Gebrauch findet sich das Quecksilber in der Arzneikunde der Araber.

Die Kenntnis von der Anwendung des Metalles als Salbe überbrachte dem Abendlande als erster der Mönch Constantinus Africanus (gestorben 1087). Er beschreibt in seinem „Liber de gradibus", daß Quecksilber mit Bleioxyd, Oel und Essig gemischt, eine gute Salbe zur Heilung von Eccemen und Geschwüren bildet."

Die alte Bezeichnung des Quecksilbers als Merkur ist auf die Gewohnheit der Aegypter zurückzuführen, den Metallen Namen von Gottheiten oder Gestirnen beizulegen. Die Benennung desselben mit *ἄργυρος χυτός*, später *ὑδράργυρος* (gegossenes Silber bezw. Wassersilber) rührt von seinem silberähnlichen Aussehen und seinem flüssigen Aggregatzustand her. Diese Bezeichnungen sowie die lateinische Uebersetzung mit argentum vivum (mercurius vivus) waren im Altertum allgemein üblich. Die deutsche Bezeichnung Quecksilber bringt ebenfalls die flüssige Zustandsform des Metalles

[1] Rasaratna Samochayem. Geschichte der Medizin von Heinrich Häser, Jena 1875.

zum Ausdruck, denn die Vorsilbe Queck kommt von quick = lebhaft, regsam oder von verquicken = verbinden.

Die Heilkunde des Mittelalters bediente sich des Quecksilbers in Form einer Salbe, die als Salbengrundlage altes Schweinefett (axungia porci) enthielt und mit Zusätzen von Oel, Arsen, Bleioxyd, Schwefel, Salz (Kochsalz) und anderen Stoffen versehen wurde.

Die erste Angabe in einem medizinischen Werk über die Zusammensetzung einer Quecksilbersalbe soll sich bei einem Schüler Konstantins, dem Salernitaner Magister Bartholus finden, der im 11. Jahrhundert gelebt hat. In seinem Werke „practica" gegen „Scabies und pruritus" (Krätze und Juckkrankheit) wird eine Salbe aus Kalkwasser, Oel, Hammeltalg und Quecksilber (letzteres in beliebiger Menge) angegeben.

Der Gehalt der Salben an Quecksilber war im Laufe der Jahrhunderte ein sehr verschiedener. Theodorich, Bischof von Cervia bei Ravenna (gestorben 1298) führt in Buch III cap. 49 seiner Chirurgie unter dem Titel „de malo mortuo" eine Salbe an, die 1 Unze (30 g) Quecksilber auf 130 Unzen (3900 g) andere Bestandteile enthielt. Dem Quecksilbergehalt nach muß diese Salbe für verhältnismäßig schwach gelten im Vergleich mit einer anderen, deren Beschreibung aus dem Anfang des 14. Jahrhunderts von Johannes Anglicus vorliegt: In dieser Salbe traf 1 Unze Quecksilber auf 36 Unzen andere Substanzen.

Guy de Chauliac (1300—1368) berichtet von der Ausführung einer Schmierkur mit einer Salbe, die 3 Unzen Quecksilber auf 147 Unzen Salbe enthielt Allerdings mußte der Patient von dieser Salbe mit dem Riesenquantum von 4,5 kg (nach der damaligen Rechnung 12½ Pfund) auf einmal eingerieben werden und in dieser Salbenmenge eine Woche liegen bleiben.

Im Anfang des 15. Jahrhunderts war die systematische Anwendung von Quecksilbersalben bei verschiedenen Hautkrankheiten bereits etwas Alltägliches. Ja, es wurde mit ihnen der gröbste Unfug getrieben, wie aus dem Kapitel 16 „de scabie" des Philonium cheirurgicum" von Valescus de Taranta (1401) hervorgeht. Seine Salbe bestand aus 1 Unze Quecksilber, 2 Unzen Lithargyrum, 3 Unzen Plumbum ustum, 1½ Unzen Vitriol, Rosenöl und Essig, die er in ihrer Zusammensetzung noch für „unschuldig" hielt.

Nach der Entdeckung Amerikas soll die Syphilis von Spanien aus durch die Söldnerheere Karls VIII. von Frankreich [2] die mit infizierten spanischen Mannschaften durchsetzt waren, nach Neapel verschleppt worden sein. Von hier aus verbreitete sie sich über Frankreich und die ganze zivilisierte Welt. Aus jener Zeit rührt für die Quecksilbersalbe die Bezeichnung Unguentum Neapolitanum her. Zur Bekämpfung dieser Volkskrankheit wurden damals Quecksilbersalben nicht allein von Aerzten, sondern auch von dem niederen Heilpersonal und den schon sehr zahlreichen „Quacksalbern" in ausgedehntem Maße verwendet.

Der Wert zweckmäßiger Vorschriften des Spaniers Juan Almenar (1502), die einen Fortschritt in der Therapie der Syphilis bedeuten, wurde durch Beibehaltung der damals üblichen, unzweckmäßigen Zusammensetzung der Salbe, beeinträchtigt. Das Heilmittel bestand nämlich aus 2½ Unzen Quecksilber auf 20½ Unzen andere Stoffe, darunter Butter, halb frisches und halb altes Schweinefett, sowie 10 Jahre alter Theriak. [3]

Als heilendes Prinzip wurde zu dieser Zeit nicht so sehr das Quecksilber, als vielmehr der bei der Salbenbehandlung entstehende Speichelfluß angesehen. Thomas Sydenham (1624—1689), der englische Hippokrates, hatte, um einen möglichst starken Speichelfluß hervorzurufen, eine Salbe einreiben lassen, die aus 1 Unze Quecksilber und 2 Unzen Schweinefett bestand.

Nach einer längeren Periode derartiger Uebertreibungen wurde zuerst durch Schüler der im Mittelalter berühmten Schule von Montpellier der Quecksilbergehalt einerseits und die Häufigkeit und Intensität der Schmierkur anderseits wesentlich herabgesetzt, sodaß von einer Salbe, die 1 Teil Quecksilber auf 2 Teile Schweinefett enthielt nur etwa 1 Drachme (3,8 g) jeden zweiten bis dritten Tag eingeschmiert wurde.

In der deutschen Literatur finden sich in dem handschriftlichen Familienbuch zweier Rheintalischer Amtmänner

---

[2] I. Bloch, „Das erste Auftreten der Syphilis in der europäischen Kulturwelt" Jena 1904.

[3] Theriak ist ein uraltes, angeblich von Neros Leibarzt Andromachus erfundenes Allheilmittel und Gegengift in Latwergenform. Derselbe bestand aus einer Unzahl der verschiedenartigsten pflanzlichen und tierischen Drogen; u. a. auch Opium.

des 15./16. Jahrhundert, Hans Vogler,[4] Vater und Sohn, „eine vollständige, ausführliche Schmierkuranweisung und ein Rezept, wonach die Salbe auf 0,5 kg Schweinefett die üblichen Bestandteile Quecksilber, Grünspan, Silberglätte, weißen Weihrauch, Hundefett und Lorbeeröl zu gleichen Teilen enthält."

Im Gegensatz zu den mehr alchemistischen Bereitungsweisen des Mittelalters rief der Anfang einer neuen Zeit, einige Menschenalter später, auch in der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft einen gewaltigen Umschwung hervor. Durch gesetzgeberische Maßnahmen wurde die Zusammensetzung der Salbe einheitlich geregelt, und diese Vorschrift in den Pharmocopoeen niedergelegt.

So führt z. B. die Pharmacopoea Bavarica des Jahres 1822 die Salbe unter folgendem Titel an: „Unguentum hydrargyrum cinereum" genannt. In den Apotheken graue Quecksilbersalbe. Anstatt der neapolitanischen Salbe: „Unguentum neapolitanum Joannis de Vigo" und legt ihre Bereitungsweise folgendermaßen fest:

„Man nehme reinen Quecksilbers 3 Teile (9 Unzen) 2 Teile Schöpsen-Talges, mische dann unter beständigem Reiben 4 Teile (12 Unzen) Schweinefett dazu, bis sie eine gleichförmige Masse eingegangen sein wird.

Es ist auch erlaubt, dem Quecksilber beim Zumischen des Talges eine kleine Menge dieser nocht nicht verdorbenen Salbe beizumischen, damit das Quecksilber schneller getötet wird."

Unter dem Ausdruck „getötetes oder extinguiertes Quecksilber" versteht man in der pharmazeutischen Chemie[5] ein sehr fein zerteiltes Quecksilber, wie es durch Reiben mit festen, oder halbfesten, chemisch wenig reaktionsfähigen Substanzen erhalten wird. Hierzu finden z. B. Schwefelantimon, Graphit, Kreide, Zucker, Gummi Fett Anwendung. Die graue, fein zerteilte Masse, in die das Quecksilber übergeführt wird, besteht aus sehr kleinen Quecksilberkügelchen, die durch jene Zusatzstoffe von einander getrennt sind, wodurch das Wiederzusammenfliessen verhindert wird. Die Bezeichnung „Aethiops adiposus" für Quecksilbersalbe bringt diese Zustandsform des Metalles der Salbe zum Ausdruck. In dieser feinen Zerteilung übt

[4] Frühgeschichte der Syphilis von Henry E. Sigerist, Zürich. Sonderdruck an der Münchener Medizinischen Wochenschr. 39 (1921).

[5] E. Schmidt, pharm. Chemie I 1019 (1923).

das Quecksilber eine sehr energische Wirkung auf den Organismus aus, während es in zusammenhängendem Zustande ohne besondere nachteilige Folgen verschluckt werden kann."

Das Bestreben der Apotheker war, bei Herstellung einer Quecksilbersalbe die Kraft- und Zeit raubende Arbeit des Extinguierens durch Zusatz eines Stoffes, der das Quecksilber rascher töte, zu erleichtern. Hiezu erschien auf Grund langjähriger Erfahrungen eine alte Salbe am Geeignetsten.

Die Pharmacopoea Bavarica legte die Menge des Zusatzes an alter Salbe nicht genau fest, hingegen bestimmte die Pharmacopoea Germanica (1865), daß „1 Teil der vorhandenen Quecksilbersalbe mit 6 Teilen gereinigten Quecksilbers verrieben werde, bis Quecksilberkügelchen nicht mehr wahrgenommen werden können. Alsdann werden 4 Teile Hammeltalg, 8 Teile Schweinefett, die vorher verflüssigt und wieder zum Estarren gebracht worden sind, genau hinzugemischt."

Auch hinsichtlich Farbe und Aussehens waren an die Salbe bestimmte Forderungen gestellt: Sie sollte blaugrau sein, Quecksilbertröpfchen durften mit unbewaffnetem Auge nicht wahrgenommen werden.

Diese Vorschrift ist in unveränderter Weise von der im Jahre 1872 erschienenen Ausgabe der Pharmacopoea Germanica übernommen worden, die an Stelle der früheren einzelnen deutschen bundesstaatlichen Pharmacopoeen für das ganze Deutsche Reich Gültigkeit hatte.

Eine ausgedehnte und erfolgreiche Verwendung fand die Quecksilbersalbe zur Behandlung der Syphilis bei der sogen. „Schmierkur". Die Ausführung erfolgte in der Weise, daß man dem Kranken auf ausgewählten Teilen der Haut eine dosierte Salbenmenge einrieb und diese vielfach bei erhöhter Temperatur eine gewisse Zeit einwirken ließ. Die Auftragungen der Salbe auf die Epidermis wurden bis zum Verschwinden der Krankheitssymptome wiederholt, was in hartnäckigen Fällen eine Dauer von mehreren Wochen in Anspruch nehmen konnte. Bei dieser Behandlung hatten die Hautärzte beobachtet, daß die zur Einreibung verwendete Quecksilbersalbe Veranlassung zu Hautreizungen sein kann, und sie führten diese nachteiligen Wirkungen des Heilmittels auf den zugesetzten Anteil alter Salbe zurück, die bei der oft Monate, vielleicht Jahre langen Aufbewahrung ranzig geworden war.

Es kann somit nicht verwunderlich erscheinen, wenn

die Haut, die schon allein durch die Art der Therapie stark in Mitleidenschaft gezogen wird, auf eine in ihrer Konstitution veränderte Salbengrundlage, wie sie eine ranzige Salbe vorstellt, abweichend reagiert. Auf Grund dieser klinischen Beobachtungen mußte die Forderung gestellt werden, bei der Bereitung des Arzneimittels derartige, die Heilung beeinträchtigende Stoffe, auszuschalten.

Die Pharmacopoea Germanica editio altera (1882) brachte die gewünschte Aenderung in Form einer neuen Bereitungsvorschrift, die wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung nachfolgend ausführlich angegeben sei. Darnach werden zur Erleichterung der Extinktion des Quecksilbers an Stelle der alten Salbe 13 Teile Schweinefett und 7 Teile Hammeltalg bei gelinder Wärme zusammengeschmolzen. Nachdem das Gemisch vollkommen erkaltet war, nahm man von demselben 3 Teile und verrieb sie mit 10 Teilen Quecksilber in einer eisernen Schale. Das Metall wurde in kleinen Mengen in der Art beigemischt, daß ein jeweiliger Zusatz erst dann erfolgte, wenn kein Quecksilber mehr für das unbewaffnete Auge sichtbar war. Schließlich hatte man den Rest der Fettmischung hinzuzusetzen und aufs Genaueste zu mischen. Ein von verschiedenen Seiten empfohlener Zusatz von Terpentin oder von anderen Stoffen, durch die die Adhäsion des Quecksilbers an das Fettgemisch erhöht und die Arbeit beschleunigt würde, stand im Widerspruch mit der Vorschrift der Pharmacopoe. Im Kommentar dazu[6] weist L. A. Buchner ausdrücklich darauf hin.

Der Gehalt von 10 Teilen Quecksilber auf 20 Teile Fett = 33% Metall auf Salbengrundlage wird von der 2. Ausgabe der Pharmacopoe bis zur 5. beibehalten.

Infolge der festen Konsistenz der Salbe erforderte ihre Applikation selbst „ein gewisses hohes Maß von Fertigkeit", sollte die Kur den gewünschten Heilerfolg bringen. Um daher die Salbe geschmeidiger zu machen, veränderte man ihre Grundlage durch Heranziehung pflanzlicher Fette zu den bereits verwendeten tierischen Stoffen.

Aus diesem Grunde wohl schreibt die 4. Ausgabe des Arzneibuches für das Deutsche Reich (1900) zur Bereitung der Salbe außer Schweinefett und Hammeltalg wasserfreies

---

[6] Kommentar zur Pharmacopoea Germanica mit verdeutschtem Texte. L. A. Buchner, 2. Band 1884.

Wollfett und Olivenöl vor. An Stelle des letzteren wählte die 5. Ausgabe (1910) das Erdnußöl.

2. Anschauungen über die Wirkungsweise der Quecksilbersalbe.

Die hervorragenden Heilerfolge, die schon seit den ältesten Zeiten mit der Quecksilbersalbe erzielt wurden, ließen immer wieder auch die Frage auftauchen nach der Art der Wirkungsweise des Quecksilbers in dieser Salbe auf den menschlichen Körper.

Im Mittelalter wurde, wie bereits erwähnt, vorzugsweise der Speichelfluß als der wirksame Heilfaktor angesehen.

In der neueren Zeit müssen vor allem zwei von einander grundsätzlich verschiedene Anschauungen über die heilende Wirkung des Quecksilbers bei Anwendung der Salbe hervorgehoben werden.

Die eine geht dahin, daß die Heilkraft des Quecksilbers bei der „Schmierkur" auf dem Quecksilberdampf beruht, der bei Körperwärme und noch mehr bei künstlicher Erhöhung der Temperatur in überheizten Räumen usw., resultiert. Dieses dampfförmige Quecksilber gelangt durch die Atemwege auf die Lungenoberfläche und wird von dort resorbiert.

Nach der Ansicht von Bärensprung[7] hängt die Wirksamkeit der Quecksilbersalbe von ihrem vorhandenen Oxydulgehalt ab. Dieses Oxydul solle von den Schweissäuren des Körpers und sonstigen Hautsekreten gelöst werden und in dieser löslichen Form zur Resorption durch die Haut in die Säftemasse gelangen.

K. Voit[8] stimmt mit Donavan[9] darin überein, daß das in der Salbe oxydierte Quecksilber an die beim Ranzigwerden entstehenden freien Fettsäuren gebunden sei. Dieses so gebildete fettsaure Quecksilber wird vom Körper resorbiert.

In frisch bereiteter Salbe ist jedoch der Oxydulgehalt nur gering, wie wir später durch einschlägige Literaturangaben und eigene Versuche ausführlich darlegen werden. Da ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen alter und frischer Salbe nach den bisherigen Erfahrungen nicht besteht, darf

[7] Archiv für Dermatologie und Syphilis **56**, 1 (1901).

[8] K. Voit, Physiol.-chem. Abhandlung „über die Aufnahme des Quecksilbers und seiner Verbindungen in den Körper" Augsburg 1857.

[9] Schweiggers Journal für Chemie und Physik **28**, 291 (1820).

auch der Gehalt an fettsauren Quecksilbersalzen nicht für den allein wirksamen Bestandteil der Salbe in der Therapie der Syphilis angesehen werden.

Die namentlich von den Hautärzten vertretene Ansicht von der Resorption des Quecksilbers in Dampfform ließ eine Reihe von Behandlungsmethoden entstehen, von denen die wichtigsten kurz erwähnt werden sollen.

Die Einverleibung des Quecksilbers auf dem Atemwege suchte A. Welander[10] vorerst durch Aufstreichen von Salbe auf die Haut an Stelle der Einreibung zu erreichen und später durch Anwendung von Säckchen, die, innen mit Quecksilbersalbe bestrichen, an Brust oder Rücken des Kranken befestigt waren.

Als Verbesserung dieser Methode folgten A. Blaschkos[11] Merkolintschurz, I. Kutners[12] Kastenmethode, F. Cronquists[13] Quecksilber-Schnupfungskur. W. Kromayer[14] bediente sich anfänglich einer Maske „Merkalator", deren Mullage mit genau 8 g regulinischem Quecksilber getränkt war, das zur Inhalation für 10 Tage ausreichte. Die Quecksilber-Inkorporationsmethode auf dem Atemwege hatte Julius Frankenstein[15] weiter ausgebaut durch Konstruktion eines Apparates, der den Forderungen „einer möglichst feinen, der Schmierinhalation sich nähernden Einverleibung frisch sich abspaltender Quecksilberatome, genauer Dosierbarkeit, guter therapeutischer Resultate und Verträglichkeit durch die Patienten" entsprach.

Frankenstein ließ aus dosierten Quecksilber-Amalgam-Tabletten das durch die Heizwärme eines Ofens vergaste Quecksilbergemisch durch ein Inhalationsglas in den Mund- und die Atemwege leiten.

---

[10] A. Welander, Archiv für Dermatologie 1893
[11] A. Blaschko, Berliner klinische Wochenschr. **46**, (1899)
[12] I. Kutner, Berliner klinische Wochenschr. **2**, (1902)
[13] F. Cronquist, Archiv für Dermatologie **86**, 181 (1907)
[14] W. Kromayer, Münchener Medizin. Wochenschrift **35**, (1908)
[15] J. Frankenstein, Deutsche Medizinische Wochenschr. **20**, 590 (1915)

II. Die Methoden zur Ermittlung des Quecksilbergehaltes der Quecksilbersalbe.

Zum Zwecke der Dosierung wie auch zur Kontrolle der nicht selbst hergestellten Salben ist es für den Arzt und den Apotheker notwendig zu wissen, ob die Quecksilbersalbe dem geforderten Prozentgehalt entspricht.

Der Gehalt an Metall war nach den früheren Vorschriften der Pharmacopoeen auf $33^1/_3$% festgesetzt worden und wurde mit der 5. Ausgabe, gemäß internationaler Vereinbarung, auf 30% reduziert.

Die 2., 3. und 4. Ausgabe der Pharmacopoea Germanica ließ die Bestimmung des Quecksilbergehaltes in folgender Form ausführen: Von 3 g Salbe wurde das Fett mittels Aether entfernt. Das zurückgebliebene Quecksilber wurde gewogen. Seine Menge sollte nahezu 1 g betragen.

Die Fehler, die sich bei der Wägung des Quecksilbers in metallischer Form infolge seines beträchtlichen Dampfdruckes geltend machten, bildeten wohl die Veranlassung diese Bestimmungsmethode zu verlassen. Sie wurde durch eine im Apotheken-Laboratorium bequem auszuführende titrimetrische Methode ersetzt, die wissenschaftlich einwandfrei und technisch leicht ausführbar schien. Sie ist in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches niedergelegt und im wesentlichen von der jüngst erschienenen 6. Ausgabe übernommen worden.

Darnach werden etwa 2 g Salbe mit 20 ccm roher Salpetersäure von 68% erhitzt, dann 25 ccm Wasser zugegeben und so lange am siedenden Wasserbade gelassen, bis sich die Schichten getrennt haben. Nach gründlichem Abspülen der Fettscheibe wird das Filtrat mit 1%iger Kaliumpermanganatlösung bis zur dauernden Rotfärbung oxydiert und mit 10%iger Ferrosulfatlösung reduziert. Nach dem Auffüllen der Lösung mit Wasser bis zur Marke eines 100 ccm Messkölbchens werden 25 ccm davon abgemessen und unter Verwendung von 5 ccm Eisenalaunlösung als Indikator mit n/10 Rhodanammonlösung titriert.

Voraussetzung bei dieser Methode ist, daß die verwendete rohe Salpetersäure Chlorion frei ist, da sich sonst Sublimat

bilden würde, das sich infolge seines geringen Dissoziationsgrades mit Rhodanammon nicht vollständig umsetzt.

Diese Art der Bestimmung liefert für die Praxis brauchbare und vergleichbare Werte, die aber nicht auf theoretische Genauigkeit Anspruch erheben dürften. Wie nämlich zahlreiche eigene Versuche bewiesen haben, hält die überstehende Fettschicht selbst nach wiederholter Behandlung mit heißer Salpetersäure Quecksilber zurück. Kocht man nach dem Auswaschen mit Wasser die Fettreste mit Salzsäure aus und leitet in die heiße Lösung Schwefelwasserstoff ein, so ist immer noch Quecksilbersulfid in den erkalteten Fettresten nachweisbar.

Will man theoretisch genaue Werte erhalten, so ist eine restlose Zerstörung der organischen Substanz unumgänglich notwendig.

Da es sich bei den späteren Versuchen darum handelte, die gebildeten kleinen Mengen fettsaurer Quecksilbersalze in verhältnismäßig großen Mengen Fett zu bestimmen (etwa wenige mg Salz auf ca. 10 g Fett), so nahmen wir vorerst die Zerstörung eines größeren Anteils Quecksilbersalbe in der von H. Hüsgen[16] angegebenen Versuchsanordnung und Apparatur vor. Die vollständige Oxydation des Fettes beanspruchte eine mehrtägige Erhitzungsdauer. Dabei trat eine die Titration des Quecksilbers störende Dunkelfärbung der Lösung auf. Bei Anwendung geringer Mengen Salbe verlief die Zerstörung befriedigend.

Zur Bestimmung von Metallion in Gegenwart organischer Stoffe wurde in letzter Zeit vielfach die Zerstörung mit Wasserstoffsuperoxyd unter Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure bezw. konzentrierter Salpetersäure empfohlen.

Dieses Verfahren liefert, wie eigene Versuche bewiesen, gute Resultate, wenn man vor die Aufgabe gestellt ist, in verhältnismäßig geringen Mengen leicht zerstörbarer Substanzen (z. B. Bier, Pflanzenauszüge) das Metallion zu bestimmen. In unserem Falle jedoch lagen verhältnismäßig große Mengen von organischer Substanz vor, die noch dazu äußerst schwer restlos zu zerstören sind. Dadurch war für den Oxydationsprozeß eine lange Erhitzungsdauer bedingt, die empfindliche Verluste an Quecksilber zur Folge hatte. Zur Kontrolle haben wir z. B. folgende Versuche ausgeführt: Wir zerstörten in einem Verseifungskolben mit aufgesetztem

[16] H. Hüsgen, Biochem. Zeitschr. **112**, 1 (1920)

Trichter nach obigen Ausführungen 0,5 g Schweinefett und 0,3 g Hammeltalg unter Zusatz einer abgewogenen Menge Sublimat. In der zerstörten salpetersauren Lösung fanden wir durch Titration mit n/10 Rhodanammonlösung oft nur 25% des in Form von Sublimat zugesetzten Quecksilbers wieder.

Eine andere Methode zur Ermittlung des Quecksilbergehaltes der Salbe gründet sich auf das gewichtsanalytische Verfahren. Zu diesem Zwecke wird ein Teil der Salbe mit Salzsäure und Kaliumchlorat in der Wärme behandelt. In die salzsaure Lösung leitet man nach Vertreibung des Chlors Schwefelwasserstoff ein und fällt so das Quecksilber als Quecksilbersulfid.

Abgesehen von den Unbequemlichkeiten, die eine mit vorausgehender Chlorzerstörung verbundene gewichtsanalytische Bestimmung im Apothekenlaboratorium mit sich bringt, liefert auch diese Methode keine theoretisch genauen Werte. Bei diesem Verfahren macht sich einerseits die Flüchtigkeit des Quecksilbers unliebsam bemerkbar, anderseits wird auch von den bei dieser Behandlungsweise nicht völlig zerstörten Fettresten das Quecksilber hartnäckig zurückgehalten.

Da nach Prüfung sämtlicher hier angeführter Methoden keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde die Zerstörung der Salbe nach dem Verfahren von Carius mit Chlorion freier rauchender Salpetersäure im Einschlußrohr vorgenommen. Hiebei waren Verluste an Quecksilber von vorneherein nicht zu befürchten. Die mit Wasser verdünnte von organischer Substanz befreite Lösung wurde zur Oxydation etwa entstandener salpetriger Säure mit Kaliumpermanganat oxydiert, mit Ferrosulfat reduziert und unter Verwendung von Eisenammoniakalaun als Indikator mit n/10 Rhodanammonlösung titriert. Von der Zuverlässigkeit dieser Methode hatten wir uns durch verschiedene Kontrollversuche überzeugt.

III. Die Veränderungen der Quecksilbersalbe beim Aufbewahren.

Für die Wirksamkeit eines Heilmittels spielt neben anderen wichtigen Faktoren auch seine Haltbarkeit eine ausschlaggebende Rolle.

Die Quecksilbersalbe des Arzneibuches stellt als ga
nisches Präparat eine innige Verreibung von metallische
Quecksilber mit Fetten teils tierischer, teils pflanzlicher Nat
dar. Diese Fette unterliegen dem Einfluß des Lichtes, d
Luft und der Temperatur. Eine Veränderung des Fettes gi
sich schon äußerlich durch Geruch und Geschmack zu e
kennen. Die in den Fetten auftretenden sinnlich wahrnehm
baren Veränderungen sind die äußeren Kennzeichen der Ra
zidität.

Das Ranzigwerden der Glyceride der betreffenden Fet
und Oele ist im chemischen Sinne mit Zersetzung des Fett
in freie Fettsäure und Spaltungsprodukte des Glycerins ve
knüpft.

Nach neueren Untersuchungen von J. A. Emery un
R. R. Henley[17] finden wir die bisherige Vermutung als richt
bestätigt, daß „bei Gegenwart von Sauerstoff oder Luft sowo
Metalle als auch Licht die Entwicklung der Ranzidität de
Schweinefettes katalytisch beschleunigen."

Nach unserer Meinung und Erfahrung dürften die un
edlen Metalle stärker katalytisch wirken als die edlen, z
denen auch das Quecksilber gehört.

Die Zersetzungsvorgänge beim Ranzigwerden von Fette
und Oelen und ungesättigten Glyceriden (Oelsäureranzigkei
hat A. Tschirsch[18] eingehend studiert. An Hand folgen
den Schemas formulierte er die Zersetzung der Oelsäure:

$$CH_3(CH_2)_7CH = CH(CH_2)_7COOH + O_2 \text{ (Luft)}$$

$$CH_3\,(CH_2)_7\,\underset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle \downarrow}{CH}} - \underset{\displaystyle O}{CH} - (CH_2)_7\,COOH + H_2O$$

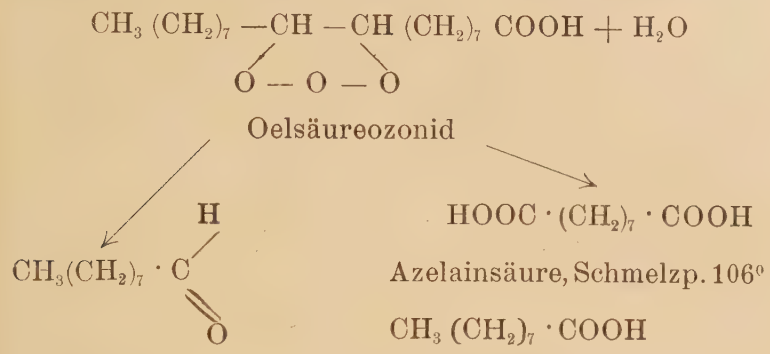
Ölsäureperoxyd

$$CH_3\,(CH_2)_7 - \underset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle \downarrow}{CH}} - \underset{\displaystyle O}{CH}\,(CH_2)_7\,COOH + H_2O$$

Oelsäureoxyd

[17] J. A. Emery und R. R. Henley, Journ. Ind. Eng. Chem. **14**, 937 (1922
[18] A. Tschirch, Schweizer Apotheker-Zeitung 20/21 1924; vergl. auch
R. Dietzel und K. Täufel, Zeitschrift für angew. Chmeie **13**, 413 (1926)

Wo sich Wasserstoffperoxyd bildet, findet sich auch Ozon; dieses führt das Oelsäureoxyd in das Oelsäureozonid über:



Azelainaldehyd

Methylheptylketon

Mit seiner Ozonidspaltungstheorie gab Tschirch eine befriedigende Erklärung für den Ablauf der verwickelten Reaktionsfolge beim Ranzigwerden der Fette mit olefinischem Charakter. Bei Zersetzung der Oelsäure werden niedermolekulare Fettsäuren, Aldehyde und Ketone gebildet; letztere verleihen den Fetten den charakteristischen ranzigen Geruch.

Die Hautreizungen, die durch Salben mit ranzigem Fett hervorgerufen werden, sind gleichfalls auf die Gegenwart von Aldehyden zurückzuführen.

Eine häufig beobachtete Bleichung der Fette beim Ranzigwerden kann auf die Wirkung des nebenher gebildeten H_2O_2 zurückgeführt werden.

Eine Aufklärung des Reaktionsmechanismus beim Ranzigwerden von Fetten mit gesättigten Glyceriden (Parfüm-Ketonranzigkeit) verdanken wir H. E. Fierz-David, der, unter Anlehnung an die „Dakinsche Reaktion", derartige Fette untersucht hat. Die Dakinsche Synthese beruht auf der Oxydation der Fettsäuren mit Wasserstoffperoxyd bei Gegenwart von Ammoniak. Jedes Fett liefert ein charakteristisches Keton. Ein solches aus fast allen untersuchten Fettsäuren einwandfrei nachzuweisen gelang H. E. Fierz-David.

Die genannten neuen Theorien ergänzen sich glücklich, indem sie die beim Ranzigwerden der Fette entstehende gesamte Reaktionsfolge in zwei Teilvorgängen erklären.

Je nach der Art des Fettes und der vorwaltenden Umstände führt die Reaktion zur Oelsäure- oder zur Parfüm-(Keton-) Ranzigkeit.

Eine der ersten Angaben über eine sichtbare Veränderung der Quecksilbersalbe finden wir bei L. Oberlin[19] Er berichtet, daß bei einer 16 Jahre alten Salbe die graue Farbe in gelb übergegangen war und schloß daraus, daß ein großer Teil des metallischen Quecksilbers sich im Laufe der Zeit von selbst umgewandelt hatte.

Diese Angabe muß wohl mit einer gewissen Vorsicht aufgenommen werden, da daraus keinerlei Anhaltspunkte über das ursprüngliche Aussehen und die Zusammensetzung der Salbe zu entnehmen sind.

Soviel aus unseren bisherigen Beobachtungen zu ersehen ist, konnte innerhalb von etwa 3 Jahren bei den nach der Vorschrift der 2. Ausgabe der Pharmacopoea Germanica (1882) selbst hergestellten Salben fester Konsistenz (aus destilliertem Quecksilber mit Hammeltalg und Schweinefett) nach außen hin keine Veränderung der Farbe wahrgenommen werden.

Dagegen wiesen die geschmeidigeren Salben, die nach der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches mit Erdnußöl und Wollfett bereitet worden waren, nach diesem Zeitraum einen merklich ranzigen Geruch auf.

Dieser Unterschied in der Haltbarkeit obiger Präparate weist schon darauf hin, daß die Anwesenheit von Oel und Wollfett das „Ranzigwerden" der Salbe beschleunigt.

Wie bereits betont, soll nach Annahme verschiedener

[19] L. Oberlin, Buchners Repert. für Pharmazie **41**, 355

Forscher durch die Ranzidität der Salbengrundlage die Bildung von fettsaurem Quecksilberoxydul in der Salbe veranlaßt worden und eine Steigerung ihres Salzgehaltes durch das Altern des Präparates bedingt worden sein.

Eine Steigerung der Konzentration des gebildeten fettsauren Quecksilbers suchte Oberlin[20] bei 3 Salben verschiedenen Alters durch Herstellung von Aetherauszügen und Wägung des zurückgebliebenen Quecksilbers festzustellen. Bei dieser Arbeitsweise ermittelte er in frischer Salbe einen geringen Verlust an Quecksilber, den er in den vereinigten Aetherauszügen mit Schwefelwasserstoffgas wieder fand. Er vermutete, daß dieses Quecksilber in Form von ätherlöslichem stearinsaurem und ölsaurem Quecksilber in der Salbe vorhanden war, bezw. sich seit der Herstellung bereits gebildet hatte. Bei einer mit ranzigem Schweinefett hergestellten Salbe beobachtete Oberlin mit derselben Methode eine bedeutende Zunahme der Konzentration des fettsauren Quecksilbers und fand sie bei einer 16 Jahre alten, äußerlich schon stark veränderten Salbe bis zu fast völliger Umsetzung des angewendeten Quecksilbers gesteigert.

In seiner physiologisch-chemischen Abhandlung „Ueber die Aufnahme des Quecksilbers und seiner Verbindungen in den Körper" teilt K. Voit[21] eine Beobachtung mit, die er an einer mehrere Jahre alten Salbe machte. Ihre Oberfläche war nicht mehr grau, sondern gelblich weiß.

Auch in dieser Arbeit finden wir die Ansicht von der Bindung des Quecksilberoxyduls an die freien Fettsäuren vertreten und durch Versuche erhärtet. Voit ging hiebei folgendermaßen vor. Er erschöpfte etwas alte Salbe mit Aether, filtrierte ab, dampfte ein, zerstörte das Fett nach dem Verfahren von Fresenius und Babo und leitete in diese Lösung Schwefelwasserstoff ein. Der auf diese Weise erhaltene Niederschlag lieferte beim Erhitzen mit Soda Quecksilberkügelchen. Uebergoß er den nach der Behandlung mit Aether verbleibenden Rückstand, der nach seiner Ansicht anscheinend aus Quecksilber und Quecksilberoxydul bestand, mit etwas verdünnter Schwefelsäure, so entstand durch Schwefelwasserstoff eine kaum sichtbare Trübung. Diese Erscheinung erklärte Voit damit, daß Quecksilberoxydul in Aether unlöslich ist,

---

[20] loc. cit.
[21] loc. cit.

daß hingegen fettsaures Quecksilberoxydul von diesem gelöst wird. Er schrieb der Existenz von fettsaurem Quecksilber in der Salbe wohl einen gewissen Einfluß auf schnellere Resorption zu, hielt sie aber nicht für den alleinig wirksamen Heilfaktor. Auf Grund zahlreicher Versuche ging seine Ueberzeugung dahin, daß das fettsaure Quecksilberoxydul sich durch den Kochsalzgehalt der Körpersäfte vorerst in Kalomel und fettsaures Natrium verwandeln müsse. Erst in dieser leichter löslichen Verbindung könne es sich mit dem Albuminat des Körpers umsetzen.

Mit dieser Erkenntnis kam Voit der Theorie, die die Wissenschaft heute aufstellt, überraschend nahe. Hiernach erklären der Pharmakologen, daß das Quecksilber wegen der Fettmasse nicht verdampft. Es bildet vielmehr in den Talg- und Schweißdrüsen mit den Fettsäuren lösliche Salze, die in lösliche Albuminate übergehen.

Die Lösungsfähigkeit der in den Schweißdrüsen vorhandenen schwachen organischen Säuren für das Quecksilberoxydul der Salbe suchte Wings[22] an Hand mehrerer Versuche festzustellen. Nach Behandlung einer frischen Salbe mit 10%iger Essigsäure ermittelte er 0,007% in Lösung gegangenes Oxydul, mit 10%iger Milchsäure 0,009%. Eine 5 Monate alte Salbe nach demselben Verfahren behandelt, lieferte 0,014% Quecksilberoxydul.

Der Nachweis kleiner Quecksilbermengen in verhältnismäßig großen Mengen organischer Substanz mittels Schwefelwasserstoff setzt seine restlose Zerstörung voraus, die durch die leichte Flüchtigkeit des Quecksilbers noch besonders erschwert wird. H. Hüsgen[23] fällt das Verdienst zu, eine weitgehende Zerstörung der organischen Substanz dadurch bewirkt zu haben, daß er einen Apparat konstruierte, der Verluste an Quecksilber möglichst verhinderte.

In den letzten Jahren hat H. Menschel[24] Quecksilbersalben verschiedenen Alters systematisch untersucht. Zur Voraussetzung für das Gelingen seiner Versuche machte er die vollständige Zerstörung der organischen Substanz, um das Quecksilber restlos erfassen zu können. Zum Nachweis dieser kleinen Mengen Quecksilber in verhältnismäßig großen Men-

---

[22] Wings, Vierteljahrschrift f. Dermatologie und Syphilis **8**. 589 (1881)
[23] loc. cit.
[24] H. Menschel, Biochem. Zeitschrift **137**, 193 (1923).

gen Fett bediente er sich der von H. Hüsgen[25] ausgearbeiteten Methode. Um den jeweiligen Gehalt an vorgebildeter Quecksilberseife zu ermitteln, zerrieb Menschel[26] abgewogene Mengen einer Salbe unter der 15 bis 20fachen Menge Aether bis zur vollständigen Lösung des Fettes, filtrierte diese ätherische Lösung durch Glaswolle in den Kolben eines nach Hüsgen konstruierten Apparates und destillierte daraus den Aether ab. Das als Rückstand verbliebene Fett wurde nach der Methode von Hüsgen verascht, die Aschenlösung elektrolysiert, wobei das Quecksilber auf Goldelektroden niedergeschlagen und dann nach dem Abdestillieren desselben wieder gewogen wurde.

Auf Grund dieses Verfahrens hatte Menschel gefunden, „daß sich in der Quecksilbersalbe vom Augenblick der Zubereitung an zunehmend Quecksilberseife bildet, die in praktisch in Betracht kommenden Zeiten so hohe Konzentrationen erreicht, daß die therapeutische Wirksamkeit der Salbe dadurch stark beeinflußt wird." Folgende Zahlen mögen dies beweisen. Bei einer in der Apotheke nach Vorschrift des Arzneibuches frisch bereiteten Salbe fand er vom gesamten Quecksilbergehalt 0,03%, in den fabrikmäßig hergestellten 3 Jahre alten Globuli 15,7% als Seife.

An Hand von biologischen Versuchen an Meerschweinchen hatte er weiterhin festgestellt, daß seifenhaltige (also Quecksilbersalz haltige), vom Metall getrennte Salbe bei Einreibung durch die Haut zu tödlicher Vergiftung der Tiere führte mit starker Quecksilberanreicherung in den Organen.

Für die Frage der Giftwirkung der Quecksilbersalben bei ihrer Verwendung in der Tierarzneikunde hat sich auch P. Dankwortt[27] interessiert. Die Quecksilbersalbe wird nämlich hier hauptsächlich als Läusesalbe bei Haustieren, namentlich Rindern, Kälbern und Schweinen verwendet. Dabei zeigte sich vielfach, daß die Salbe bei den Tieren, insbesondere bei Rindern, Vergiftungen mit tödlichem Ausgange hervorrief. Die Ursache hievon wurde früher vielfach darin gesucht, daß die Tiere etwa an den mit Salbe bestrichenen Stellen geleckt hatten. Nunmehr sucht man den Grund in der Resorption des Quecksilbers durch die Haut. Erfahrungsgemäß wer-

[25] loc. cit.
[26] loc. cit.
[27] P. Danckwortt, Pharm. Zeitung **69**, 361 (1924).

den nämlich zur Herstellung der Läusesalbe für Tiere in den Apotheken häufig verschiedene oft schon ranzige Salbenreste verwendet, die eine Bildung von fettsaurem Quecksilber mit zunehmendem Alter begünstigen.

Zur Ermittlung der Quecksilberseife in einer für diese Zwecke in Betracht kommenden Salbe extrahierte Danckwortt eine solche mehrere Tage im Soxhletapparat mit Aether. Die quantitative Untersuchung des Abdampfrückstandes, der das Fett und die Quecksilberseife enthielt, ergab, daß die Salbe 0,45% Quecksilber = 4,5% vom gesamten Quecksilber in ätherlöslicher Form enthielt.

Das Verfahren zur Feststellung einer Veränderung beim Aufbewahren, das in den Arbeiten der erwähnten Forscher niedergelegt ist, suchten auch wir auf unsere Untersuchungsobjekte anzuwenden.

Um uns ein Bild von den Veränderungen zu machen, die beim Aufbewahren in der Salbe vor sich gehen, stellten wir selbst verschiedene Quecksilbersalben her.

Als Ausgangsmaterialien verwendeten wir dazu

1. reines, frisch destilliertes Quecksilber,
2. frischen, selbst ausgeschmolzenen Hammeltalg,
3. frisches, selbst ausgeschmolzenes Schweinefett.

Das Quecksilber „D.A.B.V. Kahlbaum", welches den von J. Herzog und A. Hanner[28] sowie von E. Merck[29] angegebenen Prüfungen entsprach, destillierten wir in einem Quecksilberdestillationsapparat, System „Wetzel"[30], wobei die ersten und letzten Anteile des Destillates nicht mit verwendet wurden.

Hammeltalg und Schweinefett von frisch geschlachteten Tieren wurden genau nach Vorschrift der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches bezw. dessen Kommentar behandelt und alsdann auf die in der Fettchemie üblichen Kennzahlen untersucht.

[28] I. Herzog und A. Hanner, „Die chemischen und physikalischen Prüfungsmethoden"

[29] E. Merck, Darmstadt „Prüfung der chemischen Reagentien auf Reinheit"

[30] Quecksilberdestillationsapparat nach Wetzel, Chemiker-Zeitung **52**. (1925).

Dabei wurden für Hammeltalg und Schweinefett folgende Konstanten gefunden:

Tabelle 1

Verseifungszahl	Jodzahl	Säuregrad	Reichert Meissl-Zahl	Polenskezahl	Refraktometerzahl b. 40.0°
1. für Hammeltalg:					
195,4	31	1,44	0,6	0,3	47,5
2. für Schweinefett:					
197	45	0,8	0,6	0,3	49,5

Auf eine über die Forderungen der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches hinausgehende Reinigung des Quecksilbers wurde deshalb besonderer Wert gelegt, da wir alle vom Metall herrührenden Verunreinigungen wegen der dadurch bedingten möglichen Nebenwirkungen ausschalten wollten, insbesondere auch eine etwaige katalytische Beschleunigung durch unedle Metalle.

Von dem Zusatz an Wollfett sahen wir aus dem Grunde ab, weil wir die Bildung von Quecksilbersalzen der Cholesterinester und die dadurch möglichen Komplikationen ausschließen wollten. Von dem Zusatz an Oel (Erdnußöl) wurde Abstand genommen, um die Gefahr des Ranzigwerdens der Salbe nach Möglichkeit hintanzuhalten und dadurch herbeigeführte Salzbildungen zu verhindern.

Die auf die angegebene Weise selbst hergestellten Präparate waren äußerlich gleichmäßige Quecksilbersalben, die, wie bereits erwähnt, auch nach fast 3 jähriger Aufbewahrung in kühlen Räumen sich in Geruch, Aussehen und Farbe nicht merklich verändert hatten.

Zerrieben wir nach den Angaben von Menschel Proben dieser Salben mit Aether in einer Reibschale und suchten die ätherische Fettlösung in den Kolben des von Hüsgen angegebenen Apparates zu bringen, so waren u. a. Verluste beim Uebergießen durch das Herablaufen des Aethers am Rande der Schale unvermeindlich. Auch sonst zeigten sich beim Bearbeiten der Salbe mit Aether in der vorgeschriebenen Weise

verschiedene Mißlichkeiten, die uns wenig Aussicht auf zuverlässige Resultate zu bieten schienen.

Analog den von Danckwortt ausgeführten Versuchen extrahierten wird die Salbe im Soxhletapparat. Nach mehrstündigem Extrahieren mit Aether zeigte sich, daß selbst bei Verwendung von doppelwandigen Extrahierhülsen diese zu erweichen begannen und sich in diesem Zustande für fein zerteiltes Quecksilber als durchlässig erwiesen. Mit Rücksicht darauf, daß es uns nach eigenen Versuchen und nach den Angaben der Literatur für nicht genügend geklärt erschien, ob überhaupt eine Extraktion mit Aether das gegebene Verfahren zur Bestimmung der gebildeten Salze ist, wurden diese Versuche vorläufig abgebrochen, um auf andere Weise dem Ziele etwas näher zu kommen.

IV. Herstellung und Eigenschaften von Quecksilber-Seifen.

Die bisherigen Ergebnisse der chemischen Forschungsarbeiten auf dem Gebiete der Quecksilbersalbe zeigen folgendes Bild. Lediglich aus dem Nachweis des Quecksilbers im Aetherextrakt wurde der Schluß gezogen, daß das Quecksilber in der Salbe als Seife — nach der früheren Ausdrucksweise fettsaures Oxydulsalz — zu einem jeweils variierenden prozentigen Anteil vorliegt. Ein steigender Wert an Quecksilber, gefunden für ein und dasselbe Präparat mit dem gleichen Extraktionsmittel, wurde auf eine mit zunehmendem Alter der Salbe steigende Bildung von Quecksilberseife zurückgeführt.

Es muß auffallend erscheinen, daß sich in keiner dieser Arbeiten eine Angabe über die Isolierung chemisch definierter Verbindungen aus der Quecksilbersalbe findet.

Angesichts dieser Tatsachen ist das Problem der Seifenbildung in der Salbe auch heute noch nicht als gelöst zu betrachten. Es war daher naheliegend, die Fragen aufzuwerfen: Finden sich in der Quecksilbersalbe organische Quecksilberverbindungen? Sind dies fettsaure Salze? Können sie als solche dargestellt und isoliert werden?

Der Zweck nachstehender Versuche war, festzustellen, ob, unter welchen Voraussetzungen und in welchem Maße sich in der Salbe fettsaures Quecksilber bildet.

Zur Lösung dieser Fragen wurden verschiedene fettsaure Quecksilbersalze synthetisch dargestellt.

Es kamen hiefür zunächst die hochmolekularen gesättigten Fettsäuren Stearinsäure und Palmitinsäure und die einfach-ungesättigte Oelsäure aus dem Grunde in Betracht, weil zur Bereitung der offizinellen Salbe vorwiegend Schweinefett und Hammeltalg als Salbengrundlagen verwendet werden. In diesen Fetten sind die Glyceride der genannten Säuren in wesentlichen Mengen vorhanden.

Nach Holde[31] enthält

Schweinefett etwa 62% Palmitin und Stearin; ferner gemischtsäurige Glyceride sowie α-Palmitodistearin und Stearodipalmitin;

Hammeltalg Olein, Stearin, Palmitin, gemischtsäurige Glyceride, z. B. Palmitodistearin. Hehner und Mitchell geben 16,4—27,7% Stearinsäure entsprechend 17,4%—29,0% Stearin an.

Ueber fettsaure Salze des Quecksilbers finden sich im Schrifttum nur spärliche Angaben.

In Beilstein,[32] Handbuch der organischen Chemie, sind Quecksilbersalze der hochmolekularen Fettsäuren nicht angegeben. Im Kommentar zur 4. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches (1901) wird der geringe Verlust an Quecksilber bei der Gehaltsbestimmung, die sich auf die Lösung des Fettes der Salbe in Aether gründet, mit der Bildung von ätherlöslichem Quecksilberoleat erklärt. Wahrscheinlich ist diese Ansicht auf den Zusatz von Olivenöl zurückzuführen, das bis 83% Oelsäure in Form von Glyceriden enthält. Möglicherweise wurde aus der bekannten Löslichkeit des Bleioleats in Aether ein analoger Schluß gezogen.

In der Real-Enzyklopaedie der gesamten Pharmazie[33] wird ein Hydrargyrum stearinicum als „gelbliches, körniges Pulver" beschrieben, das „in Weingeist und fetten Oelen

---

[31] D. Holde, Kohlenwasserstoffe und Fette, IV. Aufl. 1924.

[32] Beilstein, Handbuch der organischen Chemie II Verlag Julius Springer, Berlin 1921.

[33] Real-Enzyklopaedie der gesamten Pharmazie 6, Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien 1905.

schwer löslich ist". Einzelheiten über Quecksilbergehalt oder Löslichkeit desselben liegen nicht vor.

Gleichfalls entbehren die von I. Klimont[34] mit den Namen claidinsaures und erukasaures Quecksilber belegten Verbindungen einer Definition und genauer Angaben über Löslichkeit in Aether und fetten Oelen.

Die unter dem Namen „Metallseifen" bekannten wichtigen gewerblichen Produkte werden durch Fällung der betreffenden wässerigen Metallsalzlösungen mit einer wässerigen Alkaliseifenlösung dargestellt.[35] Wegen ihres kolloiden Charakters dienen die so gewonnenen Verbindungen als Grundlage für medizinische Salben und Pflaster. In der Industrie finden sie Verwendung zur Stoffimprägnierung, ferner zur Herstellung von Schmier-, Anstrich-, Firnis- und Trokkenmitteln. Insbesondere wurden Quecksilberseifen und zwar harzsaures und leinölsaures Quecksilber zum Anstrich der Schiffe verwendet, um ein Ansetzen von Algen und Seetieren zu verhindern. Wie aus der Fachliteratur zu ersehen ist, handelt es sich hier nicht um genau definierte Verbindungen von gleichbleibender prozentiger Zusammensetzung. Die von verschiedenen Firmen gelieferten Präparate weisen hierin merkliche Unterschiede auf. Wie aus ihrer Verwendung ersichtlich ist, spielt der Gehalt an Metall, wie z. B. bei den Merkuro- und Merkuriseifen, keine ausschlaggebende Rolle. Daraus erklären sich auch die hierüber fehlenden Angaben und Beschreibungen ihres Aussehens, ihres sonstigen Verhaltens und ihrer genauen Löslichkeit.

Ein Quecksilberoleat vom Schmelzpunkt 102—103° verzeichnet Beilstein im Handbuch der organischen Chemie auf Grund einer Arbeit von C. R. Tichborne[36] aus dem Jahre 1885. Der Verfasser fand, daß sich rotes oder gelbes Quecksilberoxyd in der Kälte in Oelsäure, bei Vermeidung eines Ueberschusses davon, löste unter Bildung des neutralen Salzes. Dieses soll eine farblose, homogene Masse darstellen, die bei längerem Stehen das durch die Reaktion gebildete Wasser aufnimmt und es bei allmählichem Erhitzen auf

---

[34] I. Klimont, Journ. f. prakt. Chemie, Neue Folge 109, **217**, 265 (1925)

[35] H. J. Jones, Chemikal and metallurg. Engineering Chem. **28**, Nr. 11 489 (1923).

[36] C. R. Tichborne, Jahresber. über die Fortschritte der Chemie etc. **2**, 1443 (1885).

100° wieder abgibt. Bevor noch alles Wasser entweicht, soll schon die Zersetzung eintreten.

Von A. Leys [37] liegen eingehende Untersuchungen vor über die Reaktion der Oelsäure und des Merkuriacetats in essigsaurer Lösung. Der Verfasser fand auf Grund seiner Studien, daß das an der Oelsäure gebundene Quecksilber gering ist und daß die Oelsäure bei dieser Behandlung verschiedene Umbildungen erleidet, die er auch zu formulieren sucht. Er erklärt, daß es „ganz unmöglich sei, in allen diesen Reaktionen Produkte bestimmter Zusammensetzung zu erhalten" oder sie gar zu isolieren. Man könne nicht daran denken, die von ihm aufgestellten Formeln auf die Elementaranalyse zu stützen. Durch eine indirekte Methode bestätigt Leys, daß bei Einführung der Oelsäure in eine essigsaure Lösung von Merkuriacetat sich Merkuroacetat bildet und daß diese Reaktion von einer Bindung des Quecksilbers im Innern des Oelsäuremoleküls begleitet ist. Diese merkurisierte Oelsäure stellt einen braunen Sirup dar, der nach längerer Berührung mit Luft am Boden des Gefässes eine Quecksilberschicht absetzt.

In der pharmazeutischen Literatur finden sich Angaben über Hdrargyrum oleinicum sowohl in der Real-Enzyklopaedie [38] der gesamten Pharmazie, wie auch in Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis u. a.

Nach diesen Angaben stellen die mit Hydrargyrum oleinicum, Quecksilberoleat, bezeichneten Verbindungen keine chemisch definierten, einheitlichen Präparate der Formel $(CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COO)_2Hg$ dar, sondern vielmehr galenische Präparate, „Mischungen von Merkurioleat in Oelsäure neben ganz wesentlichen Mengen freier Stearinsäure und Quecksilberoxyd.

1. Darstellung von Merkuripalmitat-, stearat- und -oleat auf nassem Wege.

Merkuristearat $(CH_3(CH_2)_{16}COO)_2Hg$

Für die Darstellung der Merkurisalze der Palmitinsäure, Stearinsäure und Oelsäure ergaben sich zwei Möglichkeiten einmal die Herstellung auf nassem Wege durch Um-

[37] Bullt. de la Soc. Chem. IV, 1 (1907).
[38] loc. cit.

setzen der Alkaliseifen der Fettsäuren mit einem leicht löslichen Merkurisalz und ferner die auf trockenem Wege, indem man die Fettsäure mit Quecksilberoxyd in Reaktion treten läßt.

Die Ausgangsmaterialien für die folgenden Versuche waren Palmitinsäure, Stearinsäure und Oelsäure „chemisch rein für wissenschaftliche Zwecke" der Firma Kahlbaum, Berlin-Adlershof und Hydrargyrum bichloratum corruss. der Firma Merck, Darmstadt.

Die Reinheit der einzelnen Fettsäure wurde durch Bestimmung ihres Schmelzpunktes, ihrer Verseifungszahl bezw. Jodzahl jeweils sichergestellt.

Die Darstellung des fettsauren Quecksilbers auf nassem Wege wird dadurch von vorneherein sehr erschwert, daß mit Ausnahme des schwach basisch reagierenden Quecksilberoxyds kein Quecksilbersalz in Form einer Base vorhanden ist, dieses aber wegen seiner schweren Löslichkeit in Wasser und Alkohol von Anfang an ausscheiden muß. Man ist daher gezwungen, zur Fällung der Fettsäure ein Quecksilbersalz schwach saurer Reaktion heranzuziehen, das, wie alle Quecksilbersalze, zur Bildung komplexer Verbindungen neigt.

Die Bildung des Merkuristearates wurde in der Weise herbeizuführen versucht, daß wir eine berechnete molekulare Menge Stearinsäure in 96%igem Alkohol lösten und die Lösung bei 50° mit etwa n 10 alkoholischer Sublimatlösung der gleichen Temperatur, unter beständigem Umschwenken des Reaktionsgemisches, versetzten. Es schieden sich weiße Flocken aus, die durch einen feinmaschigen Nesselstoff koliert werden mußten, da sie beim Filtrieren mittels Nutsche die Poren derselben vollständig verklebten. Nach dem Auswaschen des Niederschlages mit Alkohol wurde das Präparat bei 80° getrocknet. Es stellte ein weißes, feines amophes Pulver dar. Zur Gehaltsbestimmung des Quecksilbers wurde, in Anlehnung an die Methode des Deutschen Arzneibuches (5. Ausgabe) für die Quecksilbersalbe, ein Teil des Präparates mit Salpetersäure behandelt und mit n/10 Normal-Rhodanammonlösung titriert.

0,5330 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 0,77 ccm n/10 Rhodanammonlösung.

1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Der auf obige Weise für das Präparat gefundene Wert betrug 1,45% Quecksilber. Er entsprach somit nicht annähernd

dem berechneten Wert von 26,11% Quecksilber für Merkuristearat.

In einem zweiten Versuche wurde die alkoholische Lösung der Fettsäure mit wässeriger Natriumcarbonatlösung bei gewöhnlicher Temperatur neutralisiert und dann mit wässriger Sublimatlösung im Ueberschuß gefällt. Um den Niederschlag von etwa vorhandener freier Fettsäure und ungebundenem Sublimat zu reinigen, wurde er mit kaltem Alkohol ausgezogen.

0,7500 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 5,3 ccm n/10 Rhodanammonlösung.

1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Der für dieses Präparat ermittelte Wert war 7,09% Hg.

Da diese beiden Versuche in keiner Weise befriedigten, wurde das von Heintz[39] bei der Herstellung verschiedener Schwermetallsalze (nicht aber Quecksilbersalze) angegebene Verfahren versucht.

W. Heintz ging bei der Darstellung verschiedener Schwermetallsalze der Stearinsäure von selbst hergestelltem stearinsaurem Natrium aus und setzte dessen bei Bedarf frisch bereitete, heiße alkoholische Lösung mit den wässerigen Lösungen bestimmter Sulfate oder Nitrate um. Er schreibt, daß die auf diese Weise erhaltenen Niederschläge nach dem Trocknen amorphe Pulver bildeten, von denen namentlich das Kupfer- und Silbersalz sehr voluminös waren.

Um zu sehen, ob dieses Verfahren von Heintz auch für die Darstellung der Quecksilbersalze sich eignen würde, gingen wir zunächst vom Natriumstearat der Firma Kahlbaum aus und fällten eine alkoholische Lösung der Alkaliseife in der Hitze, um Gelatinieren derselben zu verhindern, mit wässeriger etwa 1/10 Normaler-Sublimatlösung im Ueberschuß.

0,3108 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 7,8 ccm n/10 Rhodanammonlösung.

1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Es wurde für dieses Präparat ein Gehalt von 25,01% Quecksilber festgestellt.

Um die Möglichkeit zu verhindern, daß das gebildete Reaktionsprodukt freies Sublimat einschließen könnte, wurde das Volumen der alkoholischen Natriumstearatlösung weitgehend

---

[39] W. Heintz, Journ. f. prakt Chemie **1, 66,** (1855)

erhöht und die Fällungslösung in der früheren Konzentration von etwa 1/10-normal belassen.

0,3662 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 9,41 ccm n/10 Rhodanammonlösung.
1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Der für dieses Präparat ermittelte Wert war 25,8% Quecksilber.

Dieser gefunde Gehalt an Quecksilber wurde durch elektrolytische und gravimetrische Bestimmungen kontrolliert. Das nach 6 stündiger Elektrolyse des Salzes bei 1 Ampère Stromstärke in Form von Tröpfchen an der Kathode ausgeschiedene Quecksilber wurde wegen des Fettgehaltes der Elektrolytflüssigkeit mit Salpetersäure gelöst.

0,3454 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 9,14 ccm n/10 Rhodanammonlösung.
1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Darnach betrug der gefundene Titrationswert 25,45% Quecksilber.

Um das Quecksilber des Salzes gravimetrisch als Quecksilbersulfid zu bestimmen, zerstörten wir die organische Substanz mit Kaliumchlorat und Salzsäure in der Wärme und leiteten in diese salzsaure Lösung nach Vertreibung des Chlors Schwefelwasserstoff ein. Das ausgefallene Quecksilbersulfid wurde im Goochtiegel abfiltiert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der nach diesem Verfahren ermittelte Quecksilberwert betrug 26,4% Quecksilber.

Die Gegenüberstellung dieser Werte, die nach den gebräuchlichsten Bestimmungsverfahren für Quecksilber gefunden wurden, zeigte, daß die durch Titration gefundenen Werte geringer waren als die übrigen. Diese Differenz beruht zweifellos auf Fehlerquellen in der Bestimmungsmethode selbst. Zum Beweise hierfür mögen folgende Beobachtungen angeführt werden. Die nach der Auskochung mit Salpetersäure (Spez. Gew. 1,4) zurückgebliebenen Fettreste wurden noch 3mal mit derselben Säure behandelt und nach der letzten Auskochung mit salzsäurehaltigem Wasser versetzt. In diese heiße Lösung wurde sofort Schwefelwasserstoff eingeleitet.

Nach dem Erkalten zeigten sich in den kleinen oben aufschwimmenden Fettkugeln mit wenigen Ausnahmen ständig Spuren von Quecksilbersulfid.

Auf Grund dieser Wahrnehmung wurden die Fettreste noch mehrmals länger mit neuen Menge Säure ausgekocht

und ihre Lösungen nach der Vereinigung mit dem ersten Filtrate filtriert, wobei wir dem berechneten Quecksilberwert näher kamen.

Merkuripalmitat $(CH_3(CH_2)_{14}COO)_2Hg$

Gleichzeitig mit den eben angeführten Versuchen wurde die Darstellung des palmitinsauren Quecksilbers in Angriff genommen. Eine berechnete Menge von Natriumpalmitat der Firma Kahlbaum wurde in heißem Alkohol gelöst, mit eben solcher alkoholischer Sublimatlösung gefällt und der Niederschlag nach dem Auswaschen mit Alkohol getrocknet. Auch hier wurde die Gehaltsbestimmung des Quecksilbers, in Anlehnung an die Methode der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches für die Quecksilbersalbe, ausgeführt.

0,6528 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 16,37 ccm n/10 Rhodanammonlösung.
1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Der auf obige Weise für das Präparat gefundene Wert betrug 25,07% Quecksilber.

Der für Merkuripalmitat berechnete Wert betrug 28,17% Quecksilber.

In einem folgenden Versuche kam die Methode, die bei der Darstellung der fettsauren Lithiumsalze [40] hochmolekularer Fettsäuren zum Ziele führte, zur Anwendung. Es wurde reine Palmitinsäure Kahlbaum vom Schmelzpunkt 62,5° und dem aus der Verseifungszahl berechneten Molekulargewicht von 254 (256 theor.) in absolutem Alkohol in der Verdünnung 1:50 gelöst, um eine gelatinöse Ausscheidung der Fettsäuren zu vermeiden. Unter Zusatz von Phenolphthalein als Indikator wurde die alkoholische Lösung der Fettsäure mit berechneter Menge n/2 alkoholischer Kalilauge, die man aus einer Bürette zufliessen ließ, neutralisiert. Lange vor Eintritt des Farbumschlages schied sich ein Niederschlag aus, der sich in der Hitze wieder auflöste. Man setzte weiter Lauge unter Lösung der jeweils entstandenen Fällung zu bis die berechnete Menge Alkali zugeflossen war und fällte mit der berechneten Menge Sublimat in alkoholischer Lösung.

[40] W. Riedel, „Beiträge zur Kenntnis des Lithiums und seiner Anwendung zur Kennzeichnung von Lebensmitteln". Inaugural-Dissert. München 1921.

Nach dem Trocknen bildete das Reaktionsprodukt ein weißes Pulver.

0,4424 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 10,54 ccm n/10 Rhodanammonlösung.
1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Für dieses Präparat wurden 24,37% Hg ermittelt.

Bei einem zweiten Versuche gingen wir so vor, daß wir den durch Zusatz von alkoholischer Kalilauge gebildeten Niederschlag in der Hitze immer wieder lösten und durch entsprechende Verdünnung mit Alkohol dafür Sorge trugen, daß auch bei gewöhnlicher Temperatur keine Ausscheidung mehr erfolgte. Auf diese Weise hatten wir einen Ueberschuß von 10% Alkali, ohne störende Fällungen zu erhalten, zufliessen lassen. Zu dieser Lösung fügten wir tropfenweise unter ständigem Schütteln der Reaktionsflüssigkeiten alkoholische Sublimatlösung in berechneter Menge. Schon beim Zufluss der ersten Tropfen der Fällungsflüssigkeit zeigte sich eine leichte Gelbfärbung der Reaktionslösung; der ausfallende Niederschlag jedoch war weiß geblieben. Erst bei dessen Behandlung mit heißem Alkohol zum Zwecke der Entfernung nicht umgesetzter Säure wurde er gelb.

0,1484 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 3,03 ccm n 10 Rhodanammonlösung.
1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 Hg.

Die Untersuchung des Fällungsproduktes ergab 24,2% Quecksilber.

Bei einem dritten Versuche wählten wir für die Konzentration der alkoholischen Fettsäurelösung eine Verdünnung von 1:100 und neutralisierten unter Verwendung von Phenolphtalein mit n/2 alkoholischer Kalilauge bis zur Rotfärbung. Die Fällung erfolgte mit alkoholischer Sublimatlösung, wovon 10% Ueberschuss zugesetzt wurden. Das ausgeschiedene weiße Produkt wurde 2mal mit heißem Alkohol ausgezogen, um es von nicht gebundenem Sublimat zu reinigen.

0,1104 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 3,21 ccm n/10 Rhodanammonlösung
1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Die Quecksilberbestimmung ergab 29% Quecksilber.

Durch diese Versuche hatte sich gezeigt, daß durch Zusatz von Sublimatlösung zu den mit alkoholischer Kalilauge neutralisierten Fettsäurelösungen, bei Verwendung von Phenolphtalein als Indikator, stets Verbindungen wechselnder

Zusammensetzung entstanden, die als Salze im Sinne einer definierten Verbindung nicht angesprochen werden konnten.

Der Grund, daß nicht das neutrale Salz von berechnetem Quecksilbergehalt entstand, wird darin zu suchen sein, daß die Fettsäure bei diesem Verfahren nicht vollkommen neutralisiert worden war, oder daß das Sublimat mit der Fettsäurelösung Komplexbildungen unbekannter Zusammensetzung hervorgerufen hatte.

Es erschien deshalb wünschenswert zu erfahren, welcher Art die Zusammensetzung des Niederschlages ist, der durch Neutralisieren der Fettsäure beim Farbumschlagspunkt des Phenolphtaleins auftritt.

Darstellung von saurem und neutralem Kaliumpalmitat.

1 g Palmitinsäure wurde in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst und die Lösung unter Zugabe von 20 Tropfen Phenolphtalein bei gewöhnlicher Temperatur mit n/10 alkoholischer Kalilauge tropfenweise bis zum Eintritt des Farbumschlages versetzt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Alkohol ausgewaschen und aus heißem Alkohol umkristallisiert. Das Kristallisationsprodukt bildete weiße, glänzende Blättchen.

Nach dem Trocknen wurde eine abgewogene Menge des Präparates im bedeckten Platintiegel mit reiner konzentrierter Schwefelsäure verascht, das Kaliumsulfat bis zur Gewichtskonstanz geglüht, gewogen und das Alkali auf Kalium berechnet.

Für das neutrale Kaliumpalmitat der Formel $CH_3(CH_2)_{14}COOK$ war der Kaliumgehalt zu 13,26% berechnet worden.

Wie aus dem gefundenen Wert von 7,07% Kalium hervorgeht, war auf diesem Wege (Neutralisation in der Kälte bis zum Farbumschlagspunkt) das Neutralsalz nicht gebildet worden. Der Wert entspricht vielmehr einem sauren Salz,[41] dem die Formel $C_{16}H_{31}O_2K \cdot C_{16}H_{32}O_2$ zukommt.

Hiefür ist der theoretische Wert 7,09% Kalium, der mit dem von uns gefundenen Resultat im Einklang steht.

In einem zweiten Versuche wurden, unter Einhaltung der gleichen Konzentrationsverhältnisse, des gleichen Indikators und

[41] Ber. **27**, II, 1751 (1894).

der gleichen Lauge, 5 g Palmitinsäure in 250 ccm absolutem Alkohol gelöst und bei 50° mit alkoholischer Kalilauge von gewöhnlicher Temperatur unter langsamem Zutropfen aus einer Bürette versetzt. Nach Zufluss von 39 ccm Lauge hatte sich die Fettsäurelösung auf 43° abgekühlt und ein Niederschlag ausgeschieden. Dieser wurde bei 50° im Wasserbade wieder gelöst. Nach weiterem Zusatz von 36 ccm Kalilauge erfolgte bei 42° die zweite Ausscheidung, der nach ihrer jedesmaligen Lösung noch mehrere, infolge des Zusatzes weiterer Alkalimengen, folgten. Für die angewendete Fettsäure waren 1,1 g Kaliumhydroxyd = 169,3 ccm n 10 alkoholischer Kalilauge berechnet. Durch wiederholtes Lösen der entstandenen Niederschläge konnte zur alkoholischen Lösung der Fettsäure ein Ueberschuss von 10% Alkali, also insgesamt 185,9 ccm n/10 Kalilauge hinzugefügt werden.

Der Farbumschlag des Phenolphtaleins war lange vor der Neutralisierung der Fettsäure eingetreten.

Der nach diesem Verfahren erhaltene Niederschlag wog ungereingt 4 g. Das Rohrprodukt wurde aus heißem Alkohol umkristallisiert, getrocknet und sein Alkaligehalt als Kaliumsulfat bestimmt, wie bei vorhergehendem Versuch beschrieben ist. Darnach wurde hier ein Kaliumgehalt von 13,21% festgestellt.

Diesem gefundenen Wert steht der theoretische von 13,26% Kalium gegenüber.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß sich beim Umschlagspunkt des Phenolphtaleins, wie vermutet, saures fettsaures Alkali bildet. Die beim Farbumschlag erfolgte Fällung mit Sublimat konnte kein neutrales fettsaures Quecksilbersalz ergeben.

Merkurioleat $(CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COO)_2Hg$

Wie bereits auf Seite 00 erwähnt, berichtet die pharmazeutische Literatur über Hydrargyrum oleinicum, Quecksilberoleat, und führt an diesen Stellen auch eine Bereitung desselben an.

Desgleichen weisen die Preisverzeichnisse der pharmazeutisch-chemischen Industrie Präparate unter den Namen „oleinsaures Quecksilber", „Hydrargyrum oleinicum" von verschiedenem Quecksilbergehalt auf.

Aus dieser Angabe über den Prozentgehalt geht schon hervor, daß hier keine feststehenden Verbindungen vorliegen. Zum Vergleich wurden die obenbenannten Präparate verschiedenen Quecksilbergehaltes von 3 verschiedenen Firmen beschafft.

Das von der Firma Kahlbaum Berlin-Adlershof mit „oleinsaures Quecksilber" ohne nähere Angabe über seinen Prozentgehalt gelieferte Präparat stellte eine grieselige, breiförmige, rötlichbraune, undurchsichtige Masse von ranzigem Geruche dar. Diese war in Chloroform in der Kälte zu einer braunen, klaren Flüssigkeit leicht löslich unter Abscheidung eines grauen Pulvers, das offensichtlich aus fein zerteiltem Quecksilber bestand.

Das von der Firma Gehe Dresden mit „Hydrargyrum oleinicum 10%" bezeichnete Präparat stellte eine bräunlich gelbe, butterartige Masse von ranzigem Geruche dar, in der sich schon mit freiem Auge besonders an den Randstellen der Innenseite des Topfes kleine Quecksilberkügelchen feststellen ließen. Der weißglasierte Steinguttopf war in halber Höhe an seiner Innen- und Aussenseite von grauen Pünktchen übersät, die sich unter dem Mikroskop als graue Quecksilbertröpfchen erwiesen. Beim Lösen des Präparates in Aether sowie Chloroform schied sich, wie bei den übrigen, ein feines graues Pulver ab.

Ein 25%iges gleichnamiges Präparat derselben Firma stellte eine ranzige, graue Masse dar. Die graue Farbe deutet an, daß hier ein beträchtlicher Teil des zur Herstellung des Präparates verwendeten Quecksilberoxyds zu metallischem Quecksilber reduziert worden war.

Die von der Firma Merck Darmstadt mit „Hydrargyrum oleinicum oxydatum" benannten Präparate waren mit Angaben über ihren Prozentgehalt versehen.

Das 10%ige Präparat stellte eine hellbräunliche Masse butterartiger Konsistenz von ranzigem Geruch dar.

Beim Lösen in Chloroform war eine Abscheidung eines grauen Pulvers zu beobachten.

Das 20%ige Präparat stellte eine gelbbräunliche Masse dar, die nach längerem Stehen graugrieseliges Aussehen hatte und teilweise noch flüssig war. Der stark ranzige Geruch und die graue Farbe an der Oberfläche des durch Reduktion entstandenen Quecksilbers deuteten eine weitgehende Veränderung des Präparates an.

Ein 25%iges Hydrargyrum oleinicum derselben Firma war eine gelbe, zähe, ranzig riechende Salbe, deren Aussehen nach längerem Stehen unverändert geblieben war.

Das 40%ige Präparat ließ nach längerer Aufbewahrungszeit eine weitgehende Zersetzung erkennen: Über der zusammengebackenen, unansehlichen Masse befand sich neben Quecksilberoxyd ein grauer Belag von metallischem Quecksilber.

Nach unserer Beobachtung bilden mit wenigen Ausnahmen sämtliche Handelsprodukte unter dem Namen Hydrargyrum oleinicum wenig definierte und wenige haltbare Gemische. Es muß daher die Forderung gestellt werden, daß für die Zwecke der Therapie stets jeweils frisch hergestellte, nicht vorrätige Präparate verwendet werden, um einerseits einer unbeabsichtigten Nebenwirkung, andererseits auch Schädigungen für den menschlichen Organismus vorzubeugen.

Die Versuche zur Darstellung des Merkuripalmitates und Merkuristearates hatten gezeigt, daß die Lauge mit der alkoholischen Lösung der Fettsäure nicht zur Bildung eines neutralen fettsauren Alkalisalzes führt.

Wir suchten deshalb zur Herstellung des ölsauren Salzes durch mehrstündiges heißes Verseifen der Fettsäure mit berechneten Mengen Alkali neutrale Seifenlösungen zu gewinnen, die dann mit Sublimat umgesetzt werden sollten. Zur Herstellung einer Seifenlösung von Oelsäure wurde „reine Oleinsäure Kahlbaum" verwendet und diese zunächst auf ihre Reinheit durch Feststellung der Verseifungszahl und Jodzahl geprüft. Nach dem Verbrauch an n/2 alkoholischer Kalilauge wurde die Verseifungszahl zu 189,2 (189,6 theor.) gefunden, die Jodzahl nach der Methode von Hübl zu 90,5 (89,9 theor.)

Eine abgewogene Menge der Oelsäure wurde mit der berechneten Menge n/2 wässeriger Natronlauge und mit Wasser im Verhältnis 1:100 1½ Stunden auf dem Wasserbade mit aufgesetztem Steigrohre verseift und die klare Seifenlösung bei etwa 50° mit der berechneten Menge Sublimat in Form einer wässerigen 1/10 Normallösung gefällt. Statt eines Niederschlages trat lediglich eine milchige Trübung der Reaktionsflüssigkeit auf.

In einem folgenden Versuche wurde die nach soeben angegebenem Verfahren dargestellte klare Seifenlösung auf 0° abgekühlt. Hiebei trat eine Trübung auf, ein Zeichen dafür, daß noch Reste nicht neutralisierter Oelsäure vorhan-

den waren. Nach Zusatz von 2—3 ccm halb normaler Alkalilauge wurde die Lösung nochmals gekocht, worauf sie bei der gewünschten Temperatur von 0° klar blieb. Durch langsames Zutropfen einer wässerigen n/10 Sublimatlösung unter anhaltendem Schütteln des auf 0° gehaltenen Reaktionsgemisches fielen weiße, voluminöse Flocken aus, die nach dem Auswaschen mit Wasser (bis zum Verschwinden der sauren Reaktion), koliert wurden. Da bei früheren Versuchen festgestellt worden war, daß dieser Niederschlag leicht zerfließlich ist, wurde im vorliegenden Falle derselbe rasch über Phosphorpentoxyd getrocknet. Nach dem Trocknen hatten die weißen Blättchen ein glasiges Aussehen, ähnlich demjenigen der Phosphorsäure.

Der Quecksilbergehalt wurde nach der von uns bisher angewendeten Methode ermittelt und betrug 25,11% Hg.

0,2860 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 7,18 ccm n/10 Rhodanammonlösung.

1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Der für Merkurioleat berechnete Wert an Quecksilber beträgt 26,24% Quecksilber.

Bei Vornahme der Fällung in konzentrierter Lösung war das Resultat weitaus ungünstiger. Es wurden für dieses Präparat nur 19,7% Quecksilber gefunden.

0,3010 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 5,94 ccm n/10 Rhodanammonlösung.

1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Bei Zusatz eines geringen Ueberschusses von Alkali zur Seifenlösung wurde die Fällung rosa gefärbt und enthielt 21,7% Quecksilber.

0,1588 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 3,45 ccm n/10 Rhodanammonlösung.

1 ccm 1/10 Normal-Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.

Dieses Reaktionsprodukt, welches eine zähe, klebrige Masse ohne jede kristallinische Struktur bildete, konnte im Gegensatz zu den früheren Präparaten lange Zeit unzersetzt im Exsikkator aufbewahrt werden. Die mit den verschiedensten organischen Lösungsmitteln ausgeführten Kristallisationsversuche waren wegen des kolloiden Charakters der Seifen durchaus unbefriedigend.

Aus den für jeden Versuch wechselnden Ergebnissen, die bei Wiederholung unter denselben Versuchsbedingungen ebenfalls wieder keine mit den vorhergehenden Versuchen

übereinstimmenden Resultate ergaben, muß geschlossen werden, daß durch Fällung der Seitenlösungen die Darstellung von palmitinsaurem-, stearinsaurem- und ölsaurem Quecksilber von bestimmtem Quecksilbergehalt nicht erreicht werden kann. Es seien auf Grund unserer Beobachtungen bei den unternommenen Versuchen hiefür folgende Erklärungen angeführt:

1. Der beim Neutralisieren der Palmitinsäure und Stearinsäure bei gewöhnlicher Temperatur sich ausscheidende Niederschlag stellt das saure fettsaure Alkalisalz dar. Das Neutralsalz wird nur unter besonderen Bedingungen erhalten. Da eine schwach saure Lösung der Fettsäure mit einer Schwermetall-Salzlösung nicht zur Bildung eines Neutralsalzes führt, andererseits aber eine ein gewisses Mass Alkali übersteigende Menge in der Fällungsflüssigkeit Gelbfärbung hervorruft, treten Schwankungen in der Zusammensetzung des Reaktionsproduktes und damit auch im Quecksilbergehalt auf.

2. Bei Verwendung von Phenolphtalein als Indikator für Stearin- und Palmitinsäure tritt der Farbumschlag farblos-rosa auf, noch ehe die zur Erreichung des Aequivalenzpunktes berechnete Menge Alkali zugegeben worden ist.

3. Die Seitenlösungen sind kolloide Systeme. Die Alkalisalze der gesättigten Fettsäuren haben geringe Neigung zur Kristallisation. Ihre wässerigen und alkoholischen Lösungen haben dagegen zum Gelantinieren große Neigung. Der Zusatz von sehr viel Wasser führt eine Zersetzung unter Abscheidung eines sauren Salzes herbei.

Auch die schon früher von anderer Seite gemachten „Beobachtungen über den Neutralisationszustand“ [42] der Seifen mögen hier zur näheren Erläuterung noch dienen. Hiernach „verhält sich eine durch Zusammenbringen äquivalenter Mengen Fettsäure und Alkali dargestellte Seife gegen einen Indikator, wie z. B. Phenolphtalein, je nach dem Wassergehalte des Systems sauer, neutral oder alkalisch; die gewöhnliche Erklärung, daß verdünntere Lösungen stärker hydrolytisch gespalten sind, wird für ungenügend erachtet. Wesentlich zu sein scheint, daß die Indikatormethoden nur bei Lösungen der zu prüfenden Substanzen in Wasser anwendbar sind, nicht beim umgekehrten System: Lösung von Wasser in der Substanz.“ Die bei unseren Versuchen häufig auftretende Erscheinung, daß die mit Phenolphtalein versetzten, bei ge-

[42] M. H. Fischer, Laughlin und Hooker, Kolloidchemische Beihefte **15**, 1 (1922).

wöhnlicher Temperatur farblosen Seifen, sich beim Erhitzen röten, wird nicht allein auf Erhöhung der Hydrolyse zurückgeführt, sondern als Ursache hierfür wird die etwaige Umkehrung des Systems „Wasser in Seife" zu „Seife in Wasser" angeführt.

Die auf dem Wege der Fällung dargestellten Verbindungen von fettsaurem Quecksilber prüften wir hinsichtlich ihres Quecksilbergehaltes noch auf folgende Weise nach: Das Salz wurde mit n/2 alkoholischer Kalilauge verseift, die Seifenlösung mit 20%iger Salpetersäure angesäuert und die in Freiheit gesetzte Fettsäure mit Petroläther aufgenommen. Der beim Verseifungsprozeß entstandene graugrüne, feine Quecksilberschlamm löste sich nicht mehr restlos in Salpetersäure auf, sodaß auf dem Wege der Titration mit n/10 Rhodanammonlösung für das gleiche Präparat von bekanntem Gehalt sehr wechselnde Resultate erhalten wurden.

2. Darstellung von Merkuripalmitat-, stearat- und oleat auf trockenem Wege.

Merkuristearat und Merkuripalmitat.

Zahlreiche Vorversuche zur Darstellung von fettsaurem Quecksilber auf trockenem Wege hatten gezeigt, daß diese Methode bei geeigneter Versuchsanordnung zum Ziele führen konnte.

Zunächst wurden im Einschlußrohr bei 70° äquivalente Mengen selbst gefällten gelben Quecksilberoxyds (Hydrargyrum oxydatum via humida paratum D. A. B. 5) und reiner Fettsäure erhitzt. Nach dem Erkalten sah man, daß nur eine teilweise Salzbildung stattgefunden hatte. Ein Teil des Quecksilberoxyds hatte sich, als schwerer Bestandteil, zu Boden gesetzt. Um dessen gleichmäßige Verteilung in der Fettsäure herbeizuführen, bedurfte es eines Rührwerkes.

Es wurde nun zur Ausführung der Versuche folgende Apparatur zusammengestellt. In einen weithalsigen Rundkolben von 200 ccm Inhalt wurden äquivalente Mengen Fettsäure und Quecksilberoxyd gegeben. Der Gehalt des Quecksilbersalzes war durch Titration festgestellt und mit dem theoretischen Wert von 92,87% Quecksilber übereinstimmend gefunden worden. In

einer mit Glasführung versehenen Bohrung des Korkstopfens, der den Kolben verschloss, bewegte sich der konzentrisch-rührende, hakenförmig gebogene Glasstab.

Der Kolben tauchte in ein Oelbad, das, mit Thermometer versehen, durch einen untergestellten Schlangenbrenner vorsichtig erwärmt wurde. Sobald die Fettsäure zu erweichen begann, wurde der Rührer in Bewegung gesetzt. Es erwies sich als ungünstig mit dem Rühren bereits zu beginnen, während die Substanzen sich noch in trockenem Zustande befanden, da sich die Teilchen derselben dann an den Kolbenwänden festsetzten und von diesen nicht mehr restlos entfernt werden konnten. Nachdem die Palmitinsäure bezw. Stearinsäure geschmolzen war, wurde die Erhitzung beendet. Das dauernd in Bewegung gehaltene Reaktionsgemisch kühlte sich im Oelbad langsam ab und erstarrte schließlich zu einer festen, weißen Masse. Waren in derselben oder am Boden noch gelbe Quecksilberoxydteilchen, so mußte die Substanz wieder vollkommen gelöst und von neuem gerührt werden, bis sich die berechnete Menge Quecksilberoxyd mit der Fettsäure umgesetzt hatte. Dieses Verfahren wurde mehrmals wiederholt, da das Ende des Rührers am Boden des Gefäßes einen kleinen Kreis beschrieb, in dessen Mitte das Quecksilberoxyd von der wirbelnden Bewegung nicht erfaßt werden konnte und liegen blieb. Es erfolgte deshalb eine Verbesserung des Rührers und der Versuchsanordnung: Der Glasstab wurde an seinem unteren Ende kreisförmig gebogen und mit einem kleinen Glasknopf versehen. Durch das außen am Kolben haftende Oel des Oelbades wurde die Beobachtung der Vorgänge im Innern erschwert, sodaß eine Ueberhitzung des Inhalts unbemerkt bleiben konnte. Es wurde deshalb der Kolben mit einer leuchtenden Bunsenflamme erwärmt, die mit der Hand kreisförmig um das Gefäß bewegt wurde. Damit war auch erreicht, daß die während des Rührens an die Wände geschleuderten Quecksilberoxydteilchen und die salzartigen Aussehens durch örtliches Erhitzen jeweils gelöst werden konnten.

Die Bildungstemperaturen für Merkuristearat und Merkuripalmitat wurden bei etwa 160° ermittelt.

Nach jedesmaligem Lösen der noch nicht einheitlichen Substanz wurde die Temperatur, im Maximum auf 180°, erhöht. Es hinterblieb schließlich eine einheitliche, weiße, spröde

Masse, die nach dem Pulverisieren in der Reibschale ein weißes, mikrokristallines Pulver darstellte.

Es wurde zunächst versucht, das so erhaltene Produkt durch Umkristallisieren zu reinigen. Dabei wurden der Reihe nach folgende Lösungsmittel angewendet: Methylalkohol, Aethylalkohol, Aceton, Aether, Chloroform, Glycerin, Schwefelkohlenstoff, deren Mischungen, und die in der Fettchemie gebräuchlichsten Lösungsmittel, das Trichloräthylen und das Tetrachloräthylen.

Mit keinem der angeführten Lösungsmittel konnte eine Kristallisation erreicht werden.

Erst mit einer Mischung von Alkohol, Chloroform und Pyridin wurden die Salze in der Hitze gelöst. Beim Erkalten schieden sie sich drusen- oder sternförmig aus.

Paraffinum liquidum löste bei 170—180° die Salze unzersetzt zu einer klaren Lösung. Nach dem Erkalten konnten daraus durch Aether Merkuristearat bezw. Merkuripalmitat als weiße Pulver abgeschieden werden. Eine Untersuchung beider Salze im Polarisationsmikroskop zeigte, daß diese von kristalliner Beschaffenheit waren.

Zur Bestimmung des Quecksilbergehaltes beider Salze wurde die organische Substanz mit rauchender Chlorion freier Salpetersäure im Einschlußrohr bei 200° zerstört. Die salpetersaure Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit Kaliumpermanganat oxydiert und durch ein Körnchen Ferrosulfat reduziert. Die so vorbereiteten Lösungen wurden mit n/10 Rhodanammon unter Anwendung von Ferriammoniumsulfat als Indikator titriert.

0,1200 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 3,13 ccm n/10 Rhodanammonlösung.
1 ccm n/10 Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.
Der für Merkuristearat gefundene Wert betrug 26,09% Hg.
Der für Merkuristearat berechnete Wert betrug 26,11% Hg.

0,4147 g trockenes Salz verbrauchten zur Titration des Quecksilbers 11,66 ccm n/10 Rhodanammonlösung.
1 ccm n/10 Rhodanammonlösung entspricht 0,01 g Hg.
Der für Merkuripalmitat gefundene Wert betrug 28,12% Hg.
Der für Merkuripalmitat berechnete Wert betrug 28,17% Hg.

Die Elementaranalyse der organischen Quecksilberverbindungen nach Falkov und Raiziss[43] die auf dem Denn-

[43] M. Falkov und G. W. Raiziss, Journ. Americ. Chem. Soc. Aprilheft Nr. **45**, 998 (1922).

stedt-Verfahren beruht, führte hier zu keinem befriedigenden Ergebnis. Sie hätte den Vorteil gehabt, die Bestimmung des Quecksilbers neben Kohlenstoff und Wasserstoff in einer Analyse auszuführen.

Die Reinheit und damit auch der Quecksilbergehalt der Salze wurde auf indirektem Wege durch die Bestimmung der Verseifungszahl kontrolliert. Dadurch aber, daß nach Zugabe von n/2 alkoholischer Kalilauge das Salz gelbbraun und die Lösung beim Verseifen ebenfalls dunkel gefärbt wurde, konnte erst bei großer Verdünnung mit Wasser der Farbumschlag des Phenolphtaleins erkannt werden. Die auf diese Weise gefundeneVerseifungszahl stelite jedoch nur etwa $^1/_3$ des für Merkuristearat berechneten Wertes dar.

Es muß dies zum Teil darauf zurückgeführt werden, daß beim Verseifungsprozeß aus dem organischen Quecksilbersalz sich Quecksilberoxyd gebildet hat, das durch seine basischen Eigenschaften Säure verbraucht und gegebenenfalls auf den Indikator einwirkt. Einen ähnlichen ungünstigen Verlauf nahm auch die Bestimmung der Jodzahl beider Salze, auf Grund der Methode von Hübl. Das negative Ergebnis beider Untersuchungen scheint zu der Annahme zu führen, daß das Quecksilber in der organischen Substanz äußerst fest gebunden ist.

3. Die Löslichkeit des Merkuripalmitates und Merkuristearates.

Wie schon früher erwähnt, stellen die „Metallseifen", als Fällungsprodukte, Verbindungen wechselnder Zusammensetzung dar. Als solche entbehren sie genauer Angaben über ihren Gehalt an Metall, über Löslichkeit und sonstige durch Analyse und Untersuchungen festgelegte Eigenschaften.

Die Löslichkeit dieser Metallseifen ist nach Jones[44] von ihrem kolloiden Charakter außerordentlich abhängig.

Feuchte, frisch bereitete Seife besitzt infolge ihres kolloiden Zustandes große Adsorptionsfähigkeit namentlich für Wasser. Sie kann aber auch, außer in diesem, noch in einigen anderen Lösungsmitteln löslich sein.

Wesentlich davon verschieden liegen die Verhältnisse bei getrockneter Seife, wie sie in unserem Falle zur Unter-

[44] H. J. Jones, Chemical and Metallurg. Eng. Chem. **28**, 11 489 (1923)

suchung kam. Der Dispersitätsgrad der getrockneten Seife ist bedeutend kleiner geworden und damit auch die Fähigkeit Lösungsmittel zu adsorbieren.

„Da der kolloide Charakter und die Rolle die das Wasser spielt, sowie andere Faktoren noch nicht untersucht worden sind, ist die Literatur über die Löslichkeit zahlreicher Metallseifen verworren und unzuverlässig."[44]

Die Löslichkeit unserer auf trockenem Wege dargestellten fettsauren Quecksilbersalze von bestimmtem Metallgehalt stellten wir in den verschiedenen Lösungsmitteln fest.

Auf Grund von Vorversuchen, kamen hierfür absoluter Alkohol, Chloroform, Aether und ein Gemisch aus 60% absolutem Alkohol, 30% Pyridin und 10% Chloroform zur Verwendung.

Zur Bestimmung der Löslichkeit verfuhren wir in folgender Weise: Etwa 0,5 g des Salzes wurden in einem kleinen Erlenmeyerkolben mit 50 ccm des jeweiligen Lösungsmittels versetzt. Die durch Gummikappen wasserdicht verschlossenen Kölbchen wurden an der Welle eines auf 20° ± 0,05 C eingestellten, geräumigen Thermostaten befestigt. Die Rotationsdauer betrug 24 Stunden. Nach dieser Zeit verblieben sie weitere 6 Stunden im Thermostaten.

Es zeigte sich, daß Chloroform und Aether über dem Bodenkörper keine klaren Lösungen bildeten. Deshalb wurde von einer Bestimmung des gelösten Anteils durch Abpipettieren einer gewissen Flüssigkeitsmenge Abstand genommen. Der ungelöste Anteil wurde in einem Tonfiltertiegel abgesaugt, Das Filtrat war vollkommen klar. Nach dem Trocknen wurden die Tiegel bis zur Gewichtskonstanz gewogen. Die sich hieraus ergebenden Werte wurden zur Berechnung des gelösten Anteils verwendet.

Die Löslichkeiten des Merkuristearates und Merkuripalmitates in den verschiedenen Lösungsmitteln sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt.

---

[44] loc. cit.

Tabelle 2

Löslichkeit von Merkuristearat:

Merkurisalz der	Formel	Molekular-gewicht	Lösungs-mittel	Mol / Liter	Liter / Mol
Stearinsäure	$(C_{18}H_{35}O_2)_2$ Hg	766,6	absoluter Alkohol	0,0006809	1468,6
			Aether	0,0005061	1975,8
			Chloroform,	0,0007279	1374,0
			Gemisch aus: Alkohol, Choroform Pyridin.	0,0013802	726,0

Tabelle 3

Löslichkeit von Merkuripalmitat:

Merkurisalz der	Formel	Molekular-gewicht	Lösungs-mittel	Mol / Liter	Liter / Mol
Palmitinsäure	$(C_{16}H_{31}O_2)_2$ Hg	710,6	absoluter Alkohol	0,0005404	1850,5
			Aether	0,0005460	1831,5
			Chloroform	0,0007627	1311,1
			Gemisch aus: Alkohol, Choroform, Pyridin.	0,012609	79,31

4. Darstellung von Merkurioleat auf trockenem Wege

Vorversuche hatten ergeben, daß beim Zusammenbringen von Oelsäure und Quecksilberoxyd die Oelsäure dunklere Färbung annahm und das Quecksilberoxyd teils ungebunden am Boden des Gefäßes liegen blieb, teils makroskopisch sichtbar in der Oelsäure verteilt war.

Aus diesem Grunde wurden molekulare Mengen von Oelsäure sowie selbst gefälltem Quecksilberoxyd in einen Rundkolben unter Rühren eingetragen. Auf Grund der oben erwähnten Farbenänderung der Oelsäure mußte angenommen werden, daß durch das Quecksilberoxyd und den Luftsauer-

stoff eine Oxydation der Oelsäure erfolgt war. Um diese auszuschließen, ließen wir die Reaktion zwischen Oelsäure und Quecksilberoxyd in Kohlensäureatmosphäre vor sich gehen. Auch sorgten wir dafür, daß die Temperatur unter 100° blieb, denn, wie Vorversuche ergeben hatten, führt Erhöhung der Temperatur über diese Grenze zu einer Reduktion des Quecksilberoxyds zu metallischem Quecksilber und zu einer intensiven Braunfärbung der Oelsäure.

Da die Reaktion zwischen Oelsäure und Quecksilberoxyd nur sehr langsam verläuft, wurden die Stoffe unter ständigem Rühren mehrere Stunden erhitzt. Nach dieser Zeit war das Präparat von einheitlichem Aussehen, dunkelbrauner Färbung und zähflüssiger Konsistenz. Für weitere Untersuchungen wurde es in eine Glasflasche mit eingeschliffenem Stopfen abgefüllt und im Dunkeln fest verschlossen aufbewahrt.

Die sofort nach der Fertigstellung des Präparates vorgenommene mikroskopische Untersuchung zeigte bei Beobachtung im Dunkelfeld eine große Anzahl gelber Pünktchen.

Dieses mikroskopische Bild bewies, daß ein großer Teil des angewendeten Quecksilberoxyds mit der Oelsäure keine salzartige Verbindung der gewünschten Konstitution. $(CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COO)_2Hg$ eingegangen war.

Beim Stehen setzte das Gemisch am Boden des Gefäßes einen grauen Niederschlag von metallischem Quecksilber ab. Darüber lagen mehrere braune Schichten, die im Vergleich zu der obersten zähflüssigen Schicht von härterer Konsistenz und kristallenem Aussehen waren.

Diese oberste Schicht zeigte bei mikroskopischer Untersuchung im Dunkelfeld, daß sie frei von Quecksilberoxydteilchen war. Deshalb wurde dem Gefäß sorgfältig eine Probe entnommen und deren Jodzahl nach der Methode von Hübl bestimmt. Sie wurde zu 73,93 berechnet. Für reine Oleinsäure war die gefundene Jodzahl 90,54. Es ergab sich somit eine Differenz von 16,61 Jodeinheiten.

Der Quecksilbergehalt dieser obersten zähflüssigen, braunen Masse war durch die Zerstörungsmethode von Carius mit rauchender Chlorion freier Salpetersäure im Einschlußrohr zu 18,15% Quecksilber ermittelt worden.

Es wurde durch Rechnung festgestellt, daß die Differenz von 16,61 Jodeinheiten einem Quecksilbergehalt von nur 13,08% entspricht.

5. Gehaltsbestimmung des Merkuristearates und Merkuripalmitates auf jodometrischem Wege.

Die Reinheit und damit auch den Quecksilbergehalt des Merkuristearates und Merkuripalmitates prüften wir noch auf indirektem Wege durch die Ermittlung der Jodzahl auf Grund der Methode von Hübl nach.

Die Titration wurde für jedes Salz nach 4-stündiger sowie nach 18-stündiger Einwirkungsdauer der alkoholischen Jodquecksilberchloridlösung ausgeführt.

Die hiebei gefundenen Jodzahlen stellten ein Drittel bis ein Viertel der für den Quecksilbergehalt der Salze berechneten Jodmenge dar.

Um nun zu erfahren, ob die Methode zur Bestimmung der Jodzahl für die Quecksilbersalze überhaupt geeignet sei, wurde versucht, mit Hilfe der in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches aufgenommenen Methode von Winkler die Jodzahlen verschiedener Quecksilbersalben, deren Quecksilbergehalt durch Titration vorher festgestellt war, zu ermitteln.

Zunächst wurde zur Untersuchung eine Salbe herangezogen, die aus gehärtetem Erdnußöl und 30% Quecksilber bestand.

Das gehärtete Erdnußöl verbrauchte eine Jodmenge von 30,06
Die Salbe verbrauchte eine Jodmenge von 42,40
Es ergab sich somit eine Differenz von 12,46
Jodeinheiten.

Diese Jodmenge von 12,46 entsprach 9,82% Quecksilber. Die Zahl bedeutet, daß nur 33% des gesamten in der Salbe vorhandenen Quecksilbers mit Jod in Reaktion getreten waren. Die Jodzahlen der übrigen untersuchten Salben wiesen keine günstigeren Resultate auf.

Von Interesse war auch, daß beim Versuch, Quecksilberoxyd in Erukasäure einzurühren, ein dem Merkuripalmitat und Merkuristearat entsprechendes Merkurierukat nicht erhalten wurde. Das Quecksilberoxyd war ungleichmäßig in einer zähflüssigen, nach längerem Stehen sich grünlich färbenden Masse verteilt, sodaß man eine Salzbildung, wofern diese überhaupt stattgefunden hatte, nur zu einem äußerst geringen Prozentsatz vermuten konnte. Aus den gleichen eben angeführten Gründen verlief auch der Versuch bei Anwendung von Elaidinsäure völlig unbefriedigend.

Zur Darstellung der Elaidinsäure wurde Oelsäure in bekannter Weise mit salpetriger Säure[45] (aus Natriumnitrit mit Schwefelsäure entwickelt) behandelt. Die entstehende gelblich gefärbte, feste Masse wurde aus wenig Eisessig umkristallisiert und lieferte weiße, glänzende Krista'lblättchen vom Schmelzpunkt 44,5°.

V. Versuche über das Verhalten von Quecksilber gegenüber einheitlichen Fettsäuren sowie einheitlichen Glyceriden.

1. Herstellung des Ausgangsmaterials.

Zur Bereitung der Quecksilbersalbe hatten wir, wie schon früher erwähnt wurde (vergl. S. 27), nur frisches Schweinefett und ebensolchen Hammeltalg verwendet. In diesen Fetten liegen die hochmolekularen Fettsäuren Palmitinsäure, Stearinsäure und Oelsäure als Di- und Triglyceride vor.

Um die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen den Glyceriden der Fettsäuren und dem metallischen Quecksilber in der Salbe zu beschleunigen, wurden zunächst die Palmitinsäure und Stearinsäure mit Quecksilber in innige Berührung gebracht. Zum Vergleich der Reaktionsfähigkeit der Fettsäuren mit der eines Triglycerides und der einer ungesättigten Säure gegenüber metallischem Quecksilber stellten wir ferner Verreibungen von Tristearin und Erukasäure mit dem Metall dar.

Zunächst wurden die Verreibungen von chemisch reiner Palmitinsäure und chemisch reiner Stearinsäure mit metallischem Quecksilber ausgeführt.

In einer vorgewärmten Reibschale wurden 50 g Palmitinsäure bezw. Stearinsäure zum Schmelzen gebracht und mit 10 g frisch destilliertem Quecksilber so lange bei gewöhnlicher Temperatur verrieben, bis Quecksilberkügelchen nicht mehr sichtbar waren. Es hatte sich ein graues Pulver ge-

[45] Zeitschrift f. Unters. d. Nahr.- u. Genussm. **38**, 241 (1919.).

bildet, das hellere und dunklere Streifen aufwies. Um ein möglichst homogenes Gemisch zu erhalten, verrieben wir es nachträglich noch mit Aether, wodurch eine breiförmige Masse entstand. Setzten wir das Reiben mit dem Pistill bis zum völligen Verdampfen des Aethers fort, so hinterblieb ein hellgraues, feines Pulver von einheitlichem Aussehen.

Der Quecksilbergehalt betrug nach Zerstörung der organischen Substanz mit rauchender Chlorion freier Salpetersäure im Einschlußrohr für die Verreibungen beider Fettsäuren im Mittel 18% Quecksilber.

Das Glycerid Tristearin wurde nach dem von C. A. Amberger und K. Bromig[46] sowie K. Täufel und J. Sarria[47] ausgearbeiteten Verfahren aus hydriertem Olivenöl hergestellt. Die Gewinnung dieses Glycerides und andere in Aussicht genommene Untersuchungen bildeten die Veranlassung, reines italienisches Olivenöl zu härten.

Die Hydrierung wurde in liebenswürdiger Weise von Herrn Dr. W. Normann in Herford (Regierungsbezirk Minden) ausgeführt, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei.

Von dem Olivenöl wurden vor der Härtung Säuregrad, Verseifungszahl und Jodzahl bestimmt. Der Säuregrad, nach der Anleitung von Weinland[48] bestimmt, betrug 0,51, nach der Methode der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches 0,57.

Die Verseifungszahl wurde zu 193,2 (nach Holde 189/196 nahe 190) gefunden, die Jodzahl nach der Hübl schen Methode zu 80,5.

Die gehärteten Fette stellten Stoffe von der Konsistenz eines Schmalzes, Talges und Wachses dar.

Die Jodzahl des Wachses („vollständig gehärtet") betrug 1,23, die des Talges 5,55 und die des Schmalzes 6,34.

Das „vollständig gehärtete" Olivenöl bildete eine weiße, geruchlose, spröde Masse.

150 g derselben wurden in 600 g warmem Chloroform gelöst.

---

[46] C. A. Amberger und K. Bromig, Zeitschrift für Nahr.- u. Genussm. **42**, 193 (1921).

[47] K. Täufel, und J. Sarria, „Beiträge zur Analyse und Konstitution des Olivenöles" Anales de la Sociedad Española de Fisica y Quimica, **XXIV**, 25 (1926).

[48] R. Weinland, Anleitung für das Praktikum in der Massanalyse 4. Aufl. 54 (1923).

Aus dieser Lösung schied sich bei einer Temperatur von 5—6° C nach 2-stündigem Stehen ein weißer Kristallbrei aus, der mit Hilfe eines Büchnerschen Trichters abfiltriert und dann noch 2mal aus Chloroform umkristallisiert wurde. Das getrocknete Präparat zeigte einen Schmelzpunkt von 49,5° Seine Verseifungszahl betrug 189,2, das hieraus berechnete Molekulargewicht 889,5 (theor. 890).

Das so gewonnene Tristearin wurde mit 20% metallischem destilliertem Quecksilber verrieben nach dem bei den Verreibungen der Fettsäuren beschriebenen Verfahren.

Der Quecksilbergehalt der Verreibung wurde nach Zerstörung der organischen Substanz durch Chlorion freie rauchende Salpetersäure im Einschlußrohr zu 17% Quecksilber im Durchschnitt festgestellt.

Da sich die in den Fetten vorkommende ungesättigte Säure, die Oelsäure, wegen ihrer flüssigen Konsistenz für eine Verreibung mit Quecksilber ungünstig erwies, wurde dazu eine feste ungesättigte Säure, die Erukasäure, gewählt.

Erukasäure (C_{22} H_{42} O_2) wurde aus raffiniertem Rüböl dargestellt, wobei die von Cl. Bauschinger[49] ausgearbeitete Methode zur Reindarstellung der Säure aus Rüböl verwendet wurde. Die Säure hatte einen Schmelzpunkt von 33—34° C. Die Jodzahl nach Hübl war nach 3-stündigem Stehen 74. Die Verseifungszahl war zu 164,8 ermittelt worden, woraus das Molekulargewicht zu 340,5 (340,0 theor.) berechnet wurde.

Die Fettsäure, eine weiße, salbenartige Masse wurde mit 20% destilliertem Quecksilber verrieben, wobei eine grauschwarze, krümelige Masse erhalten wurde. Ihr Quecksilbergehalt betrug nach Anwendung der üblichen Zerstörungsmethoden 20,7%.

2. Ermittlung der Säurezahlen.

Um in den Verreibungen von Palmitinsäure, Stearinsäure und Tristearin mit metallischem Quecksilber eine fortschreitende Bildung von fettsauren Quecksilbersalzen verfolgen zu können, ermittelten wir die Säurezahl dieser Verreibungen. Vorausgesetzt, daß diese Zahlenwerte nach gewissen Zeitabschnitten für dasselbe Präparat eine in Betracht kommende,

[49] Cl. Bauschinger, Beiträge zur Kenntnis des Rüböls und seiner Glyceride, Inauguraldissert. München, 1927.

meßbare Abnahme aufwiesen, hätten wir daraus einen Schluss auf die Bildungsmöglichkeit der Salze in den Verreibungen ziehen können.

Zuerst stellten wir die Säurezahl der reinen Fettsäuren fest, wozu die Anleitung, die Weinland in seiner Maßanalyse für die Bestimmung der Säurezahl der Fettsäuren anführt, im wesentlichen berücksichtigt wurde.

Die Titration nahmen wir mit einer n/2 alkoholischen Kalilauge unter Verwendung von Phenolphtalein als Indikator vor.

Um für die Titration „auf rot" den hier schwer festzustellenden Farbton, bei dem angenommen werden konnte, daß der Aequivalenzpunkt erreicht ist, mit Sicherheit zu erkennen, wurde der Verbrauch an Kalilauge vom Farbumschlagspunkt bis zur Rotfärbung ermittelt. Dies konnte an Hand eines Versuches bei den reinen Fettsäuren erreicht werden.

Die für Palmitinsäure berechnete Säurezahl war 219,2.

Bei der Titration auf Farbumschlag berechnete sich nach dem Verbrauch an n/2 alkoholischer Kalilauge die Säurezahl zu 217,25.

Nach Zusatz eines weiteren Tropfens Lauge aus einer geeichten Feinbürette stieg sie auf 217,95, beim zweiten Tropfen auf 218,71. Nach diesem war die Lösung bereits rot gefärbt. Bei einem dritten Tropfen erreichte ihr Wert 219,13. Ein vierter zugesetzter Tropfen hätte mit 219,51 den theoretischen Wert überschritten.

Zur Ermittlung der Säurezahl für die Verreibung von Palmitinsäure und Quecksilber wurde in allen folgenden Versuchen derart verfahren, daß der Verbrauch an Kalilauge einschließlich des dritten Tropfens nach dem Farbumschlagspunkt der Berechnung zu Grunde gelegt wurde.

Es sei darauf hingewiesen, daß die Fehler, die sich durch Temperaturschwankungen bei alkoholischer Kalilauge ergeben können, durch Anstellung von blinden Versuchen zu Beginn jeder neuen Versuchsreihe ausgeschaltet wurden.

Gleich nach Herstellung der Verreibung wurde deren Säurezahl ermittelt.

Die Resultate der Untersuchungen waren: 173,3; 176,7; 180,2.

Die Differenzen in den Werten unter sich waren auf den wechselnden Quecksilbergehalt, der in der Verreibung als solcher begründet ist, zurückzuführen.

Um eine schnellere Reaktion zwischen Palmitinsäure und Quecksilber zu bewerkstelligen, wurde die Verreibung unter verschiedenen äußeren Bedingungen aufbewahrt.

1. Einwirkung von Wärme: Ein angemessener Teil der Verreibung wurde in eine Glasflasche gefüllt, die mit eingeschliffenem Glasstopfen verschlossen war und darüber eine engumschließende Pergament-Tektur trug. Die Temperatur des Aufbewahrungsortes war gleichmäßig 25—28° C.

2. Einwirkung von Licht und Luft: Ein anderer Teil der Verreibung wurde in eine Glasflasche gefüllt, diese mit einem Watte-Gaze-Stopfen lose bedeckt, um den Inhalt vor äußeren Verunreinigungen zu schützen und an ein nach Süden gelegenes Fenster gestellt.

3. Ausschluß von Wärme, Licht und Luft: Der 3. Anteil der Verreibung wurde in eine Flasche aus braunem Glas, mit eingeschliffenem Stopfen, gefüllt und in einem nach Norden gelegenen Zimmer bei 8—10° C im Dunkeln aufbewahrt.

Nach einer Aufbewahrungszeit von 3 Wochen unter den oben geschilderten Bedingungen wurden die Säurezahlen der 3 Proben wieder untersucht. Die Zahlen zeigten gegenüber den früheren Werten keine wesentliche Veränderung, insbesondere keine Abnahme, wonach es erlaubt gewesen wäre, einen Schluß auf die in der Verreibung stattgefundene Reaktion zu ziehen.

Als nach weiteren 3 Wochen keine von den zuletzt gefundenen Säurezahlen wesentlich abweichende Werte festzustellen waren, sahen wir uns zu der Annahme berechtigt, daß eine Reaktion selbst bei erhöhter Temperatur, bei Lichtzutritt und Lichtabschluss innerhalb dieser Zeit nicht eingetreten war. Wir ließen infolgedessen ultra-violettes Licht auf einen Teil der Verreibung einwirken, um zu sehen, ob hierdurch eine Beeinflußung der Säurezahl stattfindet.

Der Versuch wurde in der Weise ausgeführt, daß die Verreibung der Palmitinsäure mit Quecksilber in eine Röhre aus Quarzglas gefüllt und diese, verkorkt, im Abstande von etwa 40 cm dem ultra-violetten Licht einer Heräus-Quarzlampe zunächst 1 Stunde ausgesetzt wurde.

Die Temperatur des belichteten Präparates überstieg nicht 40° Nach 1-stündiger Bestrahlung wies die Säurezahl keine merkliche Veränderung auf.

Auch eine 2-stündige Einwirkung des Lichtes bewirkte keine Abnahme der Säurezahl.

Selbst bei einem 3. und 4. Versuche, wobei das Präparat 4 bezw. 5 Stunden belichtet wurde, zeigte sich gegenüber den Werten der früheren Säurezahlen kein Unterschied, der einen Schluß auf chemische Veränderung der Fettsäuren zugelassen hätte.

Die Säurezahl der reinen Stearinsäure war zu 197,75 berechnet worden.

Titrierten wir die Fettsäuren allein mit n 2 alkoholischer Kalilauge unter Zusatz von 20 Tropfen Phenolphtalein bis zum Farbumschlagspunkt, so errechnete sich nach dem Verbrauch an Lauge ein Wert von 197,1. Der auf den Umschlagspunkt folgende Tropfen erhöhte die Zahl auf 197,9.

Dabei war aber die Lösung noch rosa gefärbt, nicht „rot", wie die Vorschrift verlangte.

Daraus geht hervor, daß die Anleitung von Weinland[50] zur Bestimmung der Säurezahl der Fettsäuren nicht für sämtliche Fettsäuren angewendet werden kann.

Es ist vielmehr erforderlich, bei der Titration der Säure unter Verwendung von Phenolphtalein als Indikator auf einen bestimmten Farbton zu titrieren.

Die mit metallischem Quecksilber verriebene Stearinsäure wurde, wie die Palmitinsäure, zunächst wieder der Einwirkung von Wärme, Licht und Luft ausgesetzt. Durch die Aufbewahrung in einem nach Norden gelegenen Raum bei 8—10 ° C suchten wir einen etwaigen Einfluß dieser Faktoren auszuschließen.

Die sofort nach der Herstellung der Verreibung vorgenommene Untersuchung der Säurezahl zeigte Werte, die zwischen 155 und 159 lagen.

Wie bei der Palmitinsäure konnte auch bei dieser Verreibung innerhalb mehrerer Wochen keine durch die Säurezahl wahrnehmbare Veränderung (insbesondere keine Abnahme derselben) nachgewiesen werden.

Des Weiteren wurde versucht, eine ins Gewicht fallende Abnahme der Säurezahl durch Zusatz katalytisch wirkender Stoffe zu der Verreibung herbeizuführen.

Zu diesem Zwecke wurde ein Teil des Präparates mit

---

[50] loc. cit.

einem Körnchen Kaliumjodid, ein anderer Teil mit einer Spur reduzierten Eisens (Ferrum reductum) verrieben.

Diese beiden Präparate wurden nun erneut in die Nähe der Quarzlampe gebracht und 8 Stunden dem ultra-violetten Licht ausgesetzt.

Die sich anschließende Untersuchung der Säurezahl zeigte keine Abnahme ihres früheren Wertes und bewies, daß die zur Verreibung zugesetzten Stoffe keine katalytische Wirkung auf die Vereinigung der Säure mit dem Quecksilber ausgeübt hatten.

Durch diese Versuche ist dargetan, daß die hochmolekularen gesättigten Fettsäuren in absehbarer Zeit nicht mit metallischem Quecksilber reagieren.

Zur Feststellung einer Reaktion in der Verreibung von Tristearin mit metallischem Quecksilber mußte hier an Stelle der Säurezahl die Verseifungszahl herangezogen werden.

Sofort nach Herstellung des Präparates wurde ihr Wert zu 148 und 150 ermittelt.

Da die Verreibungen der freien Fettsäuren mit Quecksilber nach mehreren Wochen auf keine durch die Säurezahlen wahrnehmbaren Veränderungen hatten schließen lassen, wurde die Verreibung des Tristearins unter denselben Bedingungen wie die erwähnten Präparate aufbewahrt und für spätere Untersuchungen nach einer anderen Methode zurückgestellt.

Zur Feststellung einer zwischen Erukasäure und metallischem Quecksilber eingetretenen Reaktion bedienten wir uns wieder der Säurezahl.

Diese betrug für die frisch hergestellte Verreibung 124,5. Die Bestimmung wurde nach 4 Monaten wiederholt, wobei die Beobachtung gemacht wurde, daß sich Teilchen der Verreibung in Alkohol, selbst unter Zusatz von Aether am siedenden Wasserbade nicht mehr vollständig lösten.

Der von der gelösten Substanz ermittelte Wert war 117,2 bezw. 116,6.

Das Präparat war während der 4 Monate bei gewöhnlicher Temperatur, dem Tageslichte ausgesetzt, in einer Glasflasche mit eingeschliffenem Stopfen aufbewahrt worden.

3. Ermittlung der Jodzahlen.

In den Verreibungen der Palmitinsäure, Stearinsäure, Erukasäure und des Tristearins mit metallischem Quecksilber

konnten wir mit Hilfe der Säurezahlen nicht feststellen, daß eine Salzbildung erfolgt war, die von einer Neutralisation der freien Carbonsäuren bezw. der durch partielle Verseifung aus dem Triglycerid entstandenen Säure herrührte.

Es wurden deshalb die Jodzahlen der Verreibungen bestimmt. Diese wichtigen Kriterien für die Reinheit der Fette und Fettsäuren hätten den Eintritt einer Reaktion zwischen Fettsäure und metallischem Quecksilber in den Verreibungen anzeigen müssen, vorausgesetzt, daß sich das Jod der angewendeten Jodlösung mit dem vorhandenen Quecksilber vollständig umsetzt.

Bei dem Versuche, die Jodzahl einer Probe der Verreibung von Fettsäure und Quecksilber nach der Methode von Hübl festzustellen, ergab sich, daß etwa nur zwei Drittel der für den Quecksilbergehalt berechneten Jodmenge mit Quecksilber in Reaktion getreten waren.

4. Einwirkung verschiedener Lösungsmittel, insbesondere von Aether.

Um etwa gebildetes fettsaures Quecksilber aus den Verreibungen herauszulösen, zentrifugierten wir die Verreibungen mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln und prüften die abgegossene, filtrierte Lösung auf das Vorhandensein eines solchen Salzes.

Als Lösungsmittel wählten wir absoluten Alkohol, Aether und Chloroform.

Vor Ausführung der beschriebenen Versuche überzeugten wir uns vom Lösungsvermögen der einzelnen Lösungsmittel für destilliertes metallisches Quecksilber auf Grund qualitativer Nachweise.

Christoff[51] gibt an, daß Alkohol Quecksilber löst.

Wir konnten diese Angabe bestätigen. Es wurde dabei so verfahren, daß metallisches Quecksilber mit Alkohol zentrifugiert und der Verdampfungsrückstand der alkoholischen Lösung bestimmt wurde. Auch in Chloroform ist Quecksilber merklich löslich.

Ebenso konnte die Angabe von Dott[52] bestätigt werden, daß Aethylperoxyd haltiger Aether metallisches Quecksilber löst. Dagegen ist Quecksilber in Aethylperoxyd freiem

[51] A. Christoff, Zeitschrift für physikal. Chemie, **63**, 346 (1908).
[52] B. Dott, Pharmazeutische Zentralhalle Nr. 52 **742** (1920).

Narkoseäther Kahlbaum, wie uns der Ausfall der Prüfung mit Jodkalium gezeigt hatte, praktisch unlöslich.

Auf Grund dieser Versuche wurde infolgedessen die Behandlung dieser Verreibungen zum Zwecke der Lösung von etwa gebildetem fettsaurem Quecksilber nur mit Aether vorgenommen. Auch auf diese Weise ließ sich eine Bildung von fettsaurem Quecksilber messend nicht verfolgen.

Bei einer Abänderung dieses Versuches in der Weise, daß die Verreibungen mit Aether einige Zeit geschüttelt wurden, konnte eine Bildung von Quecksilbersalzen ebenfalls nicht festgestellt werden.

Die Tatsache, daß gewöhnlicher, Aethylperoxyd haltiger Aether auf metallisches Quecksilber eine lösende Wirkung ausübt, drängt die Frage auf: Ist es vorteilhaft, die in der Salbe gebildeten Quecksilbersalze durch längere Extraktion der Salbe mit Aether im Soxhletapparat zu ermitteln? Wie bereits früher dargelegt, wurde die Extraktion der Quecksilbersalbe mit Aether zur Bestimmung ihres ätherlöslichen Anteils angewendet.

Bei Ausführung dieses Verfahrens ist auf Grund unserer Versuche auf 2 Fehlerquellen aufmerksam zu machen:

1. Wird Aethylperoxyd haltiger Aether verwendet, so ist von vorneherein mit der lösenden Wirkung desselben auf Quecksilber zu rechnen. Die für fettsaures Quecksilber gefundenen Resultate schließen demnach den Wert des durch Aether gelösten metallischen Quecksilbers ein.

2. Infolge der langen Extraktionsdauer muß damit gerechnet werden, daß auch ursprünglich reiner Aether eine Zersetzung erleidet und dadurch hinsichtlich seiner Wirkung auf Quecksilber ebenso zu beurteilen ist, wie der gewöhnliche Laboratoriumsäther.

Aehnliches würde auch für den Fall zutreffen, daß man Quecksilbersalbe mit Aether verreibt, wie es Menschel [53] getan hat.

---

[53] H. Menschel, Biochem. Zeitschrift **137**, 193 (1923)

VI. Sedimentationsversuche an der geschmolzenen Quecksilbersalbe.

Diesen Versuchen lag die Absicht zu Grunde, das in der Salbe zerteilte Quecksilber mechanisch von dem etwa gebildeten fettsauren Quecksilber zu trennen.

Die Ausführung der Versuche wurde in folgender Weise vorgenommen. Wir füllten Quecksilbersalben verschiedenen Alters in ein Zentrifugierröhrchen und brachten darin die Salbe im Wasserbade zum Schmelzen. Nachdem sie flüssig geworden war, zentrifugierten wir sie, bis sich das Quecksilber abgesetzt hatte. Am Boden des Zentrifugierglases sammelte sich das Quecksilber als blankes Metall an. Darüber standen mehrere etwa 1 cm hohe grau-schwarze Fettschichten, denen hellere folgten. Von diesen war die oberste fast weiß, d. h. sie hatte das Aussehen des reinen ursprünglichen Fettes. Diese Schicht wurde in einer Höhe von 2 cm vorsichtig von den übrigen abgehoben, geschmolzen und filtriert. Nach Zerstörung der organischen Substanz mit Chlorion freier rauchender Salpetersäure wurde das Quecksilber mit n/10 Rhodanammonlösung titriert. Das Ergebnis der Prüfung einer solchen Schichtprobe ermutigte nicht zur Fortsetzung der Versuche auf dem angedeuteten Wege.

VII. Der Einfluß des Ranzigwerdens der Salbe auf den therapeutischen Wirkungswert.

Es frägt sich, ob aus den chemischen Befunden ein Schluß auf die medizinische Wirkung der Quecksilbersalbe gezogen werden kann.

Da nicht anzunehmen ist, daß sich das Quecksilber in der Salbe irgendwie in Lösung befindet, so wäre daran zu denken, ob sich auch im Körper Salze bilden und zwar fettsaure Salze. Dem scheint die Tatsache zu widersprechen, daß es uns nicht gelungen ist, aus der Quecksilbersalbe palmitinsaures bezw. stearinsaures Quecksilber zu isolieren. Daraus den Schluss zu ziehen, daß in der Haut diese Salze tat-

sächlich nicht gebildet werden, ist im Hinblick auf die sonst im Körper zu beobachtenden außerordentlich großen chemischen Umsetzungsmöglichkeiten nicht statthaft, umsomehr, als uns auf rein synthetischem Wege die Darstellung von stearinsaurem und palmitinsaurem Quecksilber tatsächlich gelungen ist.

Die bisher geäußerten Ansichten über die Wirkung der Quecksilbersalbe sind rein als Theorien zu bewerten. Ueber das tatsächliche Geschehen im Körper dürfte man trotz alledem noch völlig im Unklaren sein.

Man kann immerhin darauf hinweisen, daß das „Oleum cinereum", welches als Depot intramuskulär angelegt wird, die reine Quecksilberwirkung nach klinischen Erfahrungen sehr viel energischer zeigt als bei Anwendung reiner Einreibungskuren. Es ist aus Gründen, die hier nicht näher zu erörtern sind, äußerst wahrscheinlich, daß Fett in Form von Seifen im Körper abgebaut wird. Es wäre wichtig, im Tierversuch bei intramuskulärer Anlegung von Quecksilber-Fett-Depots nach fettsauren Quecksilbersalzen zu suchen, denn es ist nicht wahrscheinlich, daß in der Haut, in der bei der flächenhaften Ausdehnung der Einreibung sich die Resorption auf einen viel größeren Raum verteilt, sich größere Mengen davon ansammeln können.

Infolgedessen scheint es kein stichhaltiger Einwand zu sein, bei der Quecksilbereinreibungskur von einer Unmöglichkeit der Resorption als fettsaures Quecksilbersalz zu sprechen. Wenn eine Entscheidung nach unseren Versuchen in dieser Richtung auch nicht möglich ist, so sei doch zur Diskussion gestellt, ob diese Möglichkeit nicht doch besteht.

Wir haben versucht, die Innenseite von Kaninchenohren durch wiederholte kräftige Einreibung mit einer Salbe, deren Grundlage von vorneherein ranzig war, eine Reizung der Haut zu veranlassen, andererseits haben wir mit einer Salbe, deren Grundlage nicht ranzig war, den gleichen Versuch angestellt.

Die Versuche haben zu keinem Ergebnis geführt, da entzündliche Erscheinungen an der Haut der Kaninchenohren in beiden Fällen zu gleicher Zeit eintraten.

Ein Beweis dafür, daß nicht ranzige Salbe stärker gewirkt hätte als ranzige, kann nicht daraus entnommen werden, weil bei der natürlichen Verschmutzung der Haut auch die mit nicht ranziger Grundlage hergestellte Salbe in

kürzester Zeit dem Ranzigwerden ausgesetzt ist und damit die Gleichheit der Wirkung vom Gesichtspunkt des Ranzigwerdens eine durchaus natürliche Erklärung finden würde.

Ueberdies sind menschliche Haut und Kaninchenhaut nicht gleich zu setzen, und es wäre eine Aufgabe der Klinik, Versuche mit ranziger und nicht ranziger Quecksilbersalbe anzustellen.

Erst hiedurch wäre vielleicht eine Entscheidung möglich.

Nicht unerwähnt sei aber, daß ebenfalls ein Versuch mit Merkuristearat oder Merkuripalmitat als Einreibungsmittel empfehlenswert wäre. Man könnte vielleicht aus dem rascheren oder weniger raschen Eintritt klinischer Quecksilberwirkung auf eine mehr oder weniger günstige Verwendbarkeit dieser Stoffe als Antiluetika kommen.

VIII. Zusammenfassung.

1. Die Quecksilbersalbe der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches stellt infolge des geforderten Zusatzes an Oel und Wollfett kein haltbares Arzneimittel dar.

2. Vorzuziehen ist eine Salbe, die aus besonders gereinigtem (dest.) Quecksilber und frisch ausgeschmolzenem, wasserfreiem Hammeltalg und Schweinefett unter Zusatz von Paraffinum liquidum hergestellt wird. Letzteres bezweckt die für die Applikation notwendige Geschmeidigkeit der Salbe. Die Haltbarkeit der Quecksilbersalbe wird auch erhöht durch Verwendung von gehärteten Fetten, da diese geringe Neigung zum Ranzigwerden haben.

3. In den wie unter Ziffer 2 angegeben bereiteten Quecksilbersalben bilden sich beim Aufbewahren Quecksilbersalze hochmolekularer Fettsäuren nicht in meßbarer Menge. Wenn von anderen Forschern fettsaure Quecksilbersalze, z. B. mittels Aether, aus einer Quecksilbersalbe herausgelöst wurden, so handelt es sich hierbei wohl um Quecksilbersalze der niedermolekularen Fettsäuren, die durch den beim Ranzigwerden der Fette als Salbengrundlage sich vollziehenden Abbau der höher molekularen Fettsäuren entstehen.

Dieser Abbau findet in der auf Grund von Untersuchungen von A. Tschirch aufgestellten Ozonidspaltungstheorie in befriedigender Weise seine Erklärung. Darnach wird die Oelsäure über das Oelsäureozonid bis zur Azelainsäure und Pelargonsäure einerseits und bis zum Nonylaldehyd, Azelainaldehyd und Methylheptylketon andererseits aufgespalten.

Die in der Medizin nach Anwendung der Schmierkur mit nicht frisch hergestellten Quecksilbersalben vielfach beobachteten Hautreizungen sind auf die Gegenwart von Aldehyden zurückzuführen.

4. Zur qualitativen und quantitativen Ermittlung von fettsaurem Quecksilber, das in ranziger Salbe entstanden ist, wurde im allgemeinen Aether verwendet, indem er entweder als Extraktionsmittel im Soxhletapparat mehrere Tage auf eine Quecksilbersalbe einwirkte oder in der Reibschale mit ihr verrieben wurde.

Bei Verfolgung dieser Methode ist zur Erzielung einwandfreier Ergebnisse nachdrücklich darauf hinzuweisen, daß nur reiner Aethylperoxyd freier Aether als Extraktionsmittel zur Verwendung kommen darf.

Aethylperoxyd freier Aether löst metallisches Quecksilber nicht; hingegen wird metallisches Quecksilber in beträchtlichen Mengen von Aethylperoxyd haltigem Aether gelöst. Infolge der langen Extraktionsdauer muß damit gerechnet werden, daß auch ursprünglich reiner Aether eine Zersetzung erleidet und dadurch hinsichtlich seiner Wirkung ebenso zu beurteilen ist wie Aethylperoxyd haltiger Laboratoriumsäther. Zu erwägen ist ferner, daß auf Grund der Löslichkeitsversuche die synthetisch dargestellten Merkurisalze der Palmitinsäure und Stearinsäure vom Aether nur wenig gelöst werden.

5. Die Methode des Deutschen Arzneibuches (6. Ausgabe) zur Bestimmung des Quecksilbergehaltes ist konventionell, d. h. mit Fehlern behaftet und liefert daher keine wissenschaftlich exakten Werte, wohl aber solche, die den Anforderungen der Praxis genügen.

Zur Bestimmung des Quecksilbers in der Quecksilbersalbe wird für wissenschaftliche Untersuchungen die restlose Zerstörung der organischen Substanz durch Chlorion freie rauchende Salpetersäure im Einschlussrohr bei 150—180° vorgeschlagen.

6. Die Angaben im Schrifttum über Quecksilbersalze der gesättigten und ungesättigten Carbonsäuren und deren Eigenschaften sind spärlich und zudem teilweise mangelhaft und unzuverlässig.

Ein neutrales Merkurioleat vom Schmelzpunkt 102—103°, das, wie C. R. Tichborne angibt, eine farblose, homogene Masse sein soll, konnte nicht dargestellt werden.

Das Reaktionsprodukt, das durch Einrühren von Quecksilberoxyd in Oelsäure bei Temperaturen unter 100° in Kohlendioxydatmosphäre erhalten wurde, stellte ein zähflüssiges, dunkelbraun gefärbtes, einheitlich aussehendes Präparat dar, dessen mikroskopische Untersuchung den Nachweis lieferte, daß ein großer Teil des angewendeten Quecksilberoxyds keine salzartige Verbindung eingegangen war.

Bei Aufbewahrung im Dunkeln in dicht verschlossener Glasflasche konnte im Präparat ein Niederschlag von metallischem Quecksilber am Boden des Gefäßes beobachtet werden.

Es gelang nicht, wie im Schriftum angeführt, elaidinsaures und erukasaures Quecksilber, das nach seinem stöchiometrischen Wert an Quecksilber mit obigem Namen bezeichnet werden könnte, auf synthetischem Wege darzustellen.

7. Die auf dem Wege der Fällung sich bildenden Verbindungen von fettsaurem Quecksilber aus neutralisierten alkoholischen Lösungen der Palmitinsäure, Stearinsäure und Oelsäure bezw. aus wässerigen Alkaliseifenlösungen der genannten Fettsäuren mit alkoholischen Sublimatlösungen haben unter selbst gleichen Versuchsbedingungen eine stets wechselnde Zusammensetzung.

8. Bei der Neutralisation von alkoholischen Lösungen der gesättigten hochmolekularen Fettsäuren mit alkoholischer Kalilauge bilden sich beim Farbumschlagspunkt des Phenolphtaleins nicht die neutralen fettsauren Alkalisalze, sondern im wesentlichen die sauren, fettsauren Alkalisalze der Formel $C_n H_{2n-1} O_2 K . C_n H_{2n} O_2$.

9. Beim Einrühren von gelbem frisch gefälltem Quecksilberoxyd mit hohem Zerteilungsgrad in die geschmolzene Fettsäure bilden sich die Merkurisalze der Palmitinsäure und Stearinsäure im stöchiometrischen Verhältnis. Der theoretische Quecksilbergehalt dieser Salze beträgt für

Merkuripalmitat	$(C_{15}H_{31}COO)_2Hg$	28,17% Hg,
Merkuristearat	$(C_{17}H_{35}COO)_2Hg$	26,11% Hg.
Der für Merkuripalmitat gefundene Wert betrug		28,12% Hg.
Der für Merkuristearat gefundene Wert betrug		26,09% Hg.

10. Die unter dem Namen Hydrargyrum oleinicum im Handel befindlichen Präparate stellen keine definierten Quecksilberverbindungen dar, sondern sind Gemische von Quecksilberoxyd in Oelsäure mit geringen Mengen Merkurioleat. Sie erweisen sich bei längerer Aufbewahrung als äußerst unbeständig, da sie rasch ranzig werden und dabei Quecksilber abscheiden.

Zur Erhöhung ihrer Haltbarkeit werden als Versandgefäße braune Glasbüchsen mit dichtem Verschluß vorgeschlagen. Glasierte Porzellantöpfe sind wegen ihrer Porosität zu vermeiden.

11. Durch die Sedimentation geschmolzener Quecksilbersalben entstehen über dem am Boden sich sammelnden metalli-

schen Quecksilber mehrere Fettschichten, von denen die untersten durch Quecksilber dunkel gefärbt sind und die obersten die Farbe des reinen ursprünglichen Fettes haben. Auf Grund dieser mechanischen Trennung des Fettes, das etwa gebildetes fettsaures Quecksilber enthält, von dem in der Salbe fein zerteilten metallischen Quecksilber konnten wir in diesen obersten Schichten nicht feststellen, ob Quecksilbersalze der in den Glyceriden der Fette vorkommenden Fettsäuren vorhanden waren.

12. Für die Giftwirkung der Quecksilbersalbe bei ihrer Verwendung als Läusesalbe in der Tierheilkunde wird nunmehr nicht so sehr der hohe Gehalt der Salbe an metallischem Quecksilber verantwortlich gemacht, sondern vielmehr die Bildung von fettsaurem Quecksilber infolge der ranzigen Salbengrundlage. Es wäre durch weitere, klinische Versuche der Beweis zu erbringen, ob nicht die abgesonderten Sekrete auf der durch ranzige Fette entzündeten Epidermis eine gesteigerte Resorption des Quecksilbers begünstigen, die im Organismus Giftwirkungen auszulösen vermag.

13. Im Hinblick auf die bestehenden Unklarheiten der therapeutischen Quecksilberwirkung bei Einreibungskuren werden Versuche mit reinem fettsauren Quecksilber empfohlen.

Lebenslauf.

Am 1. Dezember 1901 wurde ich, Emma Krembs, als Tochter des praktischen Arztes Dr. Heinrich Krembs in Eggenfelden geboren. Nach 5 jährigem Besuche der Volksschule zu Schongau am Lech trat ich September 1912 in die Städt. Höhere Mädchenschule an der Luisenstraße in München ein und wurde nach Besuch der 3. Klasse in das Städtische Mädchengymnasium daselbst aufgenommen. Ostern 1921 erhielt ich das Zeugnis der Reife der humanistischen Abteilung des Gymnasiums. Sommer-Semester 1921 immatrikulierte ich mich an der Ludwigs-Maximilians-Universität München und widmete mich dem Studium der Chemie. Im Laboratorium für angewandte Chemie der Universität München begann ich im Winter-Semester 1921/22 mit den praktischen Arbeiten in diesem Fache und famulierte vom Winter-Semester 1922/23 bis Winter-Semester 1924/25 in der Vorlesung von Herrn Geheimen Regierungsrat Professor Dr. Th. Paul. Im Winter-Semester 1923/24 bestand ich den anorganischen, im Winter-Semester 1924/25 den organischen Teil der Verbandsprüfung. Seit Sommer-Semester 1925 bin ich mit meiner Doktorarbeit beschäftigt.